

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

570

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André BRAULT

Né le 15 décembre 1909, à Chartres (Eure-et-Loir)
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

DÉFORMATIONS OSSEUSES
ET
ANÉMIES DANS L'ENFANCE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André BRAULT

Né le 15 décembre 1909, à Chartres (Eure-et-Loir)
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

DÉFORMATIONS OSSEUSES
ET
ANÉMIES DANS L'ENFANCE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HASARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE.... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale.
 BUSQUETPharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT.....Obstétrique.
 HEITZ-BOYER...Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	Clinique obstétricale.
METZGER.	



V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON COUSIN LE DOCTEUR ALBERT BRAULT

Membre de l'Académie de Médecine

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

Professeur de clinique médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CATHALA

Médecin de l'Hôpital Trousseau

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR O. CROUZON
(*In memoriam*)

Membre de l'Académie de Médecine

MONSIEUR LE DOCTEUR A. COURCOUX
Médecin de l'Hôpital Boucicaut

MONSIEUR LE DOCTEUR H. GRENET
Médecin de l'Hôpital Bretonneau

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CÉLICE
Médecin des Hôpitaux

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL

MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT

MONSIEUR LE DOCTEUR GANDY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

MONSIEUR LE DOCTEUR J. QUENU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR CÉLICE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROUZON

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

MONSIEUR LE DOCTEUR COURCOUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CATHALA

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE DOCTEUR LEMAIRE

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE SOULIÉ

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR S. DE SÈZE

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR FUNCK-BRENTANO

Professeur agrégé à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

MESSIEURS LES DOCTEURS R. C. MONOD, PATEL,
MOUCHET

Chirurgiens des Hôpitaux

A MESSIEURS LES DOCTEURS P. ISAAC-GEORGES,
BUCQUOY, ALIBERT, P. AUZEPY, LENORMAND

DÉFORMATIONS OSSEUSES ET ANÉMIES DANS L'ENFANCE

Introduction.

La contiguïté du tissu osseux et du tissu hématopoiétique est telle qu'elle permet d'envisager les retentissements réciproques de l'un sur l'autre. Cependant, il faut noter que si ces retentissements sont possibles et même fréquents, ils ne sont pas nécessaires.

- du point de vue physiologique « les fins de l'organe hématopoiétique n'ont rien à voir avec l'ostéogénèse » (Leriche et Policard) ;
- du point de vue embryologique, comme le font remarquer MM. Péhu et Policard, le tissu hématopoiétique n'est pas toujours lié à l'os. A certains stades de la vie intra-utérine, l'hématopoïèse se fait dans le foie et la rate ;
- du point de vue pathologique, il est banal de noter que les désordres morbides de l'un ne réagissent pas forcément de façon apparente sur l'autre.

Il n'en reste pas moins que les faits pathologiques

de ce genre existent. Certaines affections sanguines et, en particulier, un certain nombre d'anémies, peuvent retentir sur le tissu osseux au point de le déformer, et ce, surtout chez l'enfant avant que l'os n'ait acquis toute sa rigidité et sa résistance.

Ce sont ces manifestations qui font l'objet de notre étude. L'idée nous en a été donnée par notre Maître le Professeur agrégé Cathala auquel nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance. Nous avons été conduits à faire un certain nombre de recherches dans la littérature étrangère en particulier américaine et allemande. En France, à Paris notamment, les observations sont relativement rares. Nous les avons recherchées d'une façon assez suivie ces derniers mois, notamment pendant notre passage à l'Hôpital Trousseau. M. Cathala pour sa part en a publié deux forts typiques que nous reproduirons. Dans son Service, nous avons pu examiner quelques malades présentant des déformations osseuses et des syndromes hématologiques plus ou moins caractérisés. M. le Professeur agrégé Moreau a bien voulu nous confier un cas très démonstratif que nous rapporterons ici. Par ailleurs nous avons fait appel à des observations déjà publiées en France ou même à l'étranger.

Dans cette étude nous commencerons en nous efforçant de définir et limiter le sujet. Puis nous donnerons brièvement les résultats de quelques tentatives expérimentales. Nous présenterons ensuite les observations avant d'aborder l'exposé des faits cliniques et théoriques.

CHAPITRE I

Limitation du sujet.

Nombreuses sont les manifestations pathologiques de l'enfance où on observe simultanément une anémie et des déformations osseuses. Nous nous bornerons à celles dans lesquelles il semble y avoir véritablement retentissement de la maladie « anémie » sur l'os.

Il faut, naturellement, laisser de côté la tuberculose dans laquelle les déformations osseuses et l'état d'anémie sont le fait d'une même cause susceptible d'ailleurs d'imprégner tout l'organisme. Il en va de même de la syphilis, mais les altérations osseuses de l'hérédo-syphilis prêtent à une discussion diagnostique sur laquelle nous reviendrons.

Doivent être écartés également les cas où le squelette est envahi, en partie ou en totalité, par une néoplasie primitive telle qu'un sarcome ou une métastase. L'anémie est ici un symptôme d'apparition secondaire.

La *maladie de Schuller-Christian*, ne rentre pas non plus dans notre étude. Elle comporte évidemment des lésions osseuses sous forme, en particulier, de lacunes

craniennes, elle s'accompagne d'une anémie plus ou moins importante, mais le trouble du métabolisme des lipides qui semble la caractériser lui confère une pathogénie très spéciale. On peut en rapprocher deux affections également rares : la *maladie de Niemann-Pick* et la *maladie de Gaucher*. Les lésions osseuses de la seconde sont ainsi définies par Junhagen : ostéopore généralisée, tissu osseux spongieux et trabéculé, apparition d'aréoles de plus ou moins grandes dimensions, élargissement des os longs, déformation compressive de certains os, en particulier la tête du fémur par le poids du corps. Là encore, l'anémie semble n'être qu'un symptôme, la pathogénie relevant d'un trouble métabolique intéressant surtout les cellules du système réticulo-endothélial.

Nous nous arrêterons plus longuement sur les *ostéopathies de carence*, rachitisme et scorbut auxquelles l'anémie est souvent associée. *L'anémie des rachitiques* est un symptôme fréquent, mais inconstant. Elle est en général modérée, sans caractère très particulier. Elle est, d'autre part, sans rapport avec l'importance du rachitisme. Il est banal de remarquer que certains enfants porteurs de grosses déformations rachitiques sont florides et nullement anémiques, l'inverse étant également vrai. Ces faits sont bien connus et ils conduisent à dissocier dans le rachitisme le symptôme « anémie » et le symptôme « déformations osseuses ». L'argument thérapeutique confirme cette manière de voir puisque le traitement anti-rachitique seul est de peu d'effet sur l'hématopoïèse. Aussi,

certain auteurs (Rohmer, Wieland) ne voient dans l'anémie rachitique qu'une anémie alimentaire banale. M. Marfan, par contre, ainsi que M. Bohn, admettent bien que l'anémie est indépendante des lésions osseuses, mais considèrent qu'elle relève des mêmes causes, à savoir, les infections et intoxications prolongées qui augmentent la destruction des hématies du sang circulant.

Dans le *scorbut* l'anémie est un symptôme presque constant. Le scorbut infantile est de nos jours une affection assez rare. Il nous a été donné d'en observer deux exemples très typiques à la crèche de l'hôpital Trousseau. Ils appartenaient au Service de M. le Dr Paiseau, qui a bien voulu nous permettre de les examiner. Nous allons les rapporter brièvement.

Les deux enfants P... Jean et M... Daniel, n'ayant entre eux aucun lien de parenté, âgés tous deux de 10 mois, sont envoyés à l'hôpital Trousseau le 16 mars 1938. Ils viennent tous deux d'une même crèche située aux environs de Paris. L'un M... Daniel présente une tuméfaction dure de l'extrémité inférieure des deux fémurs. La radiographie montre à ce niveau une ligne épiphysaire calcifiée et finement irrégulière, avec petit éperon sur le bord latéral. Les clichés des autres os, du crâne, donnent des images normales. La formule sanguine est celle d'une anémie légère : hématies 3.900.000, leucocytes 9.800, hémoglobine, 90 %. — L'autre enfant, P... Jean, présente une tuméfaction plus importante mais localisée à l'extrémité inférieure du fémur gauche. La radiographie montre l'image très typique d'un manchon entourant l'extrémité inférieure

de l'os. Les autres os et le crâne ont un aspect normal. La formule sanguine est la suivante : Hématies 3.010.000, leucocytes 4.400, hémoglobine 70 %, polynéutro 30, éosino 2, grands monos 10, moyens monos 20, lymphos 27, myélocytes 2, formes jeunes 4. Cet enfant a de la fièvre pendant quelques jours. La coexistence de tuméfactions osseuses voisines survenant en même temps chez des enfants élevés dans les mêmes conditions, était suffisante pour évoquer le diagnostic de Scorbut. L'enquête rapportait que ces enfants, suffisamment nourris quantitativement, ne recevaient pas de jus de fruits. Le diagnostic est confirmé par la suite. Effectivement, l'administration de jus de citron et d'acide ascorbique fait disparaître rapidement tuméfactions osseuses et anémie.

Les déformations osseuses du scorbut sont d'un type bien particulier. Typiquement, elles sont le fait de l'hémorragie sous-périostée. Les rapports réciproques de l'anémie et des lésions osseuses font l'objet d'interprétations diverses. Pour M. Nobécourt et son élève Poinot, l'anémie est la conséquence de l'hypo-fonctionnement des organes hématopoïétiques, hypo-fonctionnement qu'entraîne la réaction fibreuse secondaire aux hémorragies sous-périostées et intramédullaires. Pour MM. Weil, Mouriquand, Bertoye, l'anémie dérive directement de la carence et il est de fait que l'administration de vitamines C agit tant sur l'anémie que sur l'altération osseuse. Maldague l'explique par le fait que la carence en vitamines empêcherait le fer d'être incorporé dans la molécule d'hémoglobine. Quoi qu'il en soit, il y a là

une pathogénie très spéciale qui permet de faire remonter à une cause commune : la carence, et les altérations osseuses et les modifications sanguines.

Les leucémies sont susceptibles de déterminer des lésions osseuses visibles radiologiquement sous la forme d'ostéoporose et d'ostéosclérose. Nous n'entrons pas dans leur étude.

Tous ces faits ayant été passés en revue, nous allons maintenant étudier un certain nombre d'anémies dans lesquelles il semble y avoir typiquement corrélation entre les déformations osseuses et l'affection sanguine.

Avant d'exposer les observations, nous signalerons brièvement quelques tentatives d'expérimentation auxquelles nous nous sommes livrés.

CHAPITRE II

Expérimentation.

Nous avons tenté de reproduire expérimentalement ces déformations osseuses. Pour ce faire, nous nous sommes adressés aux lapins. Parmi les nombreux procédés qui peuvent être utilisés pour déterminer l'anémie expérimentale du lapin, nous avons eu recours, en premier lieu, à l'intoxication par la phényl hydrazine. Ce mode expérimental a été maintes fois étudié. M. Fiessinger et Mme Laur ont décrit les effets de l'intoxication aiguë et de l'intoxication chronique du lapin par le chlorhydrate de phényl hydrazine. Des travaux du même ordre ont été faits à Bordeaux par Lande, P. Dervillée, Challier, par Lansac-Fatte, qui en a fait l'objet de sa thèse. De toutes ces études il résulte que la phényl hydrazine (chlorhydrate ou acétate) détermine une anémie grave chez le lapin. Cette anémie est du type hémolytique. La poussée de déglobulisation est suivie d'une réticulocytose importante. Dans les fortes anémies, des mégakloblastes sont visibles dans le sang circulant. Par ailleurs, la moelle osseuse est en état d'hyperplasie.

Nous avons pris des lapins aussi jeunes que pos-

sible (4 ou 5 semaines). Plus jeunes ils ne supportent pas l'expérience. Ce que nous voulions c'était les maintenir de façon prolongée en état d'anémie. Pour ce faire les injections répétées de phényl hydrazine sont nécessaires car la réparation sanguine est très rapide. Nous avons utilisé l'acétate de phényl hydrazine en solution aqueuse à 1 %. La solution a été injectée à l'animal par voie sous-cutanée à la dose de 2 cm³. Le rythme des injections a été irrégulier fondé sur les résultats des numérations. Les numérations étaient faites en moyenne 2 fois par semaine et les injections tous les huit à dix jours. Ce faisant, nous avons maintenu les globules rouges à un taux relativement bas (2 à 3.000.000). Avec la déglobulisation allait de pair la diminution du taux de l'hémoglobine. Le nombre des globules blancs était très variable de 3 à 7.000, sans rapport, semble-t-il, avec la date des injections. La formule blanche n'a pratiquement pas subi de modification. L'examen des lames ne nous a pas montré d'hématies nucléées. Par contre, à plusieurs reprises, nous avons constaté la réticulocytose.

Deux de nos animaux ont été ainsi traités pendant quatre mois. Leur croissance pondérale a été sensiblement parallèle à celle d'un témoin. Le poids a plus que doublé pendant ce laps de temps (560 gr. — 1400 gr.). Des radiographies du squelette ont été faites à quatre reprises au bout de quinze jours, un mois, deux mois, trois mois et demi. Pratiquement nous n'avons pas observé d'images osseuses anormales, tout au plus, une transparence peut-être un

peu plus grande de la voûte crânienne, mais il s'agit là d'un fait difficile à interpréter avec certitude. Sur les os longs, aucune anomalie importante n'est apparue.

Nous ne voulons pas attacher une importance excessive à cette expérimentation qui n'a pas été faite sur une grande échelle. Tout au plus, voulons-nous signaler qu'une anémie importante entretenue pendant quatre mois a été fort bien tolérée et est restée sans retentissement apparent sur le squelette.

L'autopsie d'un des animaux pratiquée au bout de trois et demi ne nous a pas révélé de faits très importants. Il n'y avait pas de modification manifeste ni des os, ni des viscères (foie, rate). Lansac-fatte, dans sa thèse, signale que seule l'intoxication *aiguë* par la phényl hydrazine est susceptible de provoquer des désordres anatomo-pathologiques notables. L'intoxication chronique est en général bien tolérée.

Nous avons voulu tenter la même expérience sur des animaux plus jeunes, en l'occurrence, des cobayes quelques jours après la naissance. Ils sont morts après la troisième ou quatrième injection de phényl hydrazine.

Dans un autre ordre d'idées, nous avons essayé de provoquer l'anémie des lapins par l'alimentation exclusive au lait de vache. Brouwer ayant mis à ce régime des animaux de deux à trois semaines, a obtenu chez un certain nombre une anémie à 3.000.000 de globules rouges environ avec baisse importante du taux de l'hémoglobine. Ces animaux sont morts

en moyenne du quarante-cinquième au cinquantième jours.

Nous avons ainsi donné le lait de vache exclusivement à 8 lapins de trois à cinq semaines, de portées et de races différentes. Cinq sont morts dès les premiers jours ; ils avaient pratiquement refusé cet aliment. Trois ont vécu pendant longtemps, ils ont donné l'apparence de s'accommoder de ce régime. L'anémie n'est jamais apparue chez deux d'entre eux et ce, pendant trois mois d'observation. Chez le troisième, elle est restée modérée pendant deux mois à 2.800.000 globules rouges avec 75 % d'hémoglobine et 5.100 leucocytes. Au bout de ce temps, elle s'aggravait brusquement, les globules rouges tombant à 1.400.000, l'hémoglobine à 30 %, les globules blancs restant au nombre de 4.500 avec une formule normale. Cet animal mourait en trois jours, en dépit de la reprise d'une alimentation normale. Chez les animaux nourris au lait de vache, la radiographie du squelette ne nous a rien montré. L'autopsie de celui qui a succombé n'a pas révélé de modification osseuse, mais des altérations viscérales et, en particulier, la dégénérescence graisseuse du foie.

OBSERVATIONS

Observation I

PEHU M., NOVÉ-JOSSERAND L., NOËL R. : *Anémie type Cooley, observée à Lyon chez deux sœurs nées de parents sardes* (obs. telle qu'elle est reproduite dans la thèse de Mme BLONDEL-CHINGIN, Lyon, 1936).

OBSERVATION 1 : Porc... Jeannette, 3 ans 1/2.

Père d'origine sarde. Né dans un village des environs de Cagliari. A été modérément impaludé dans son enfance. A habité la Sardaigne jusqu'à environ 20 ans. A eu et présente encore du trachome. Il n'a pas eu le facies mongoloïde. Pas de syphilis. La famille à lui est bien portante. L'analyse histologique de son sang n'a montré aucune anomalie.

L'oncle des deux fillettes, frère du père, est marié à une Sarde : ils ont quatre enfants, tous bien portants. L'aîné a 14 ans. La sœur du père a eu trois accouchements gémellaires avec mortalité de 100 % dans les jours ayant suivi l'accouchement. La cause de la mort n'a pu être précisée. Elle a eu une quatrième grossesse qui s'est terminée par la naissance d'un enfant prématuré âgé actuellement d'un an et bien portant.

La mère des deux fillettes est née en Tunisie, de parents sardes habitant le même village que son mari. Elle a

quitté la Tunisie à l'âge d'un an et est venue habiter dans le midi de la France.

Les deux fillettes, Jeannette et sa sœur sont nées en France. Jeannette a été envoyée dans le Service du Dr Léon Nové-Josserand à l'Hôpital Debrousse, le 18 février 1935, pour tumeur de la fosse lombo-abdominale gauche constatée par hasard, un jour que son père la prenait dans ses bras.

Elle est née à terme (environ 7 livres). Nourrie au sein pendant un an, puis alimentation au biberon. A marché à 15 mois. N'a pas eu de maladie jusqu'à il y a un an. C'était alors une très belle enfant mais depuis une année environ, elle maigrissait. Au moment où le père a constaté la présence de cette tuméfaction, un médecin consulté a conseillé l'envoi dans le Service. On signale encore que la tuméfaction n'a pas de périodes de diminution ou de rétrocession. Elle n'est pas douloureuse. Les urines ont été troubles, très foncées, noires dit le père. Mais jamais l'enfant n'a uriné du sang en nature.

A l'entrée, l'enfant de 3 ans 1/2 mesurant 0 m. 91 (normale à cet âge : 0 m. 95) pesant 14 kgr. 500 (normale à cet âge : 15 kgr.) on est immédiatement frappé par le facies mongolien caractéristique. Les os propres du nez sont très aplatis, ne faisant aucune saillie. L'axe des yeux est légèrement remonté, mais non oblique de bas en haut et de dedans en dehors, comme dans le mongolisme vrai. Il n'y a pas d'épicanthus. Les dents sont bien implantées ; elles ne présentent aucune dystrophie imputable à la syphilis congénitale. Le teint n'est pas du mongoloïde vrai. La peau est fine, sans varicosité des pommettes. Pas de protusion de la langue. La bouche reste fermée. L'enfant parle correctement pour son âge.

L'examen abdominal montre une volumineuse tumeur de tout l'hypocondre et de la fosse iliaque gauche; elle est très dure et a ses incisures très marquées; on reconnaît une rate à sa forme très allongée: on trouve dans ses plus grandes dimensions 20 sur 15 1/2. On perçoit son pôle inférieur à 1 cm. ou 2 au-dessus de la symphyse pubienne, la matité sous-costale remonte à environ 3 cm. au-dessus de la limite inférieure de la cage thoracique; en arrière dans l'angle lombo-costal on perçoit son bord postérieur, son bord antérieur passe à environ un travers de doigt de l'ombilic. Tumeur très superficielle, très facilement mobilisable. Dans l'ensemble elle conserve la forme allongée et légèrement incurvée de la rate, sa surface est lisse, mais d'une dureté ligneuse qui frappe. Accompagnant cette hypersplénomégalie, on trouve une hépatomégalie beaucoup moins importante. Le foie déborde de trois travers de doigts environ les fausses-côtes. La paroi abdominale est souple, la palpation facile. Aucune circulation collatérale. Pas d'ascite. Microadénie légère des régions axillaires et inguinales.

Les conjonctives sont légèrement décolorées, et, en particulier, les conjonctives palpébrales. Il existe un léger subictère et on remarque sur la cornée quelques petites taches sombres, centrées par une veinule, mais on ne retrouve qu'une ou deux taches ecchymotiques sur la face antérieure des jambes, probablement traumatiques, et aucune tache purpurique dans d'autres régions. Il n'y a non plus aucune pigmentation des téguments ni autour des yeux, ni sur les mains.

L'examen cardiaque montre un gros souffle systolique qui s'étend dans toute la région cardiaque, mais à maximum à la pointe; il semble s'agir d'un souffle anorganique.

Aux poumons, on ne trouve aucun signe suspect. Cuti-négative.

Par contre, on constate des urines foncées, « acajou », peu abondantes, 0 l. 500 par vingt-quatre heures, dans lesquelles on trouve :

Albumine.....	légères traces indosables
Sucre.....	néant.
Acides biliaires.....	néant.
Pigments biliaires.....	réaction douteuse.
Cytologie.....	normale.
Urines riches en acide urique.	

L'examen du système nerveux montre des réflexes pupillaires normaux ; les réflexes tendineux sont faibles, mais existent ; l'enfant est souple.

En résumé, il s'agit d'une enfant amenée pour une tumeur de la fosse iliaque gauche découverte fortuitement par son père, chez qui on découvre une hyper-splénomégalie considérable prédominant sur une hépatomégalie moyenne, présentant d'autre part un facies mongoloïdien typique. L'enfant est sarde, mais n'a jamais vécu dans le bassin méditerranéen.

Examen du sang le 22 février 1935. Réaction de Bordet-Wassermann négative. Cholestérine dans le sang : 1 gr. 20 ‰. Réaction d'Hymans van den Bergh : indirecte, positive, donc anémie du type hémolytique.

Numération globulaire (Professeur Noël).

Globules R.....	4 867.000
Globules Bl.....	30.000
Taux d'hémoglobine.....	60 %
Temps de saignement.....	2 minutes

Formule leucocytaire :

Lymphocytes.....	35,3
Moyens mono.....	0,7
Grands mono.....	3,5
Polyn. neutro	54
Polyn. éosino.....	0
Polyn. baso.....	0
Cellules primord.....	1,3
Myélocytes	3,3
Cellules de Türk.....	0,6
Formes de transition.....	1,3
	100

Présence de nombreuses hématies nucléées (myélocytes) dans la proportion de 100 hématies nucléées par 150 éléments blancs.

Le 27 février 1935, l'examen des urines montrait : acides biliaires : néant ; pigments : néant ; urobiline : néant ; l'examen du sang, cholestérine : 1 gr. 20 ‰. La réaction de Hymans van den Bergh négative sur sérum non déféqué, positive après défécation par alcool.

Le 4 mars 1935 :

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.....	50 %
Polyn. éosino.....	0
Polyn. baso.....	1 %
Lymphocytes.....	34 %
Grands mono.....	4
Moyens mono.....	11
	100

Hématies nucléées : 54 ‰ leucocytes.

Le 9 mars 1935 :

Formule sanguine :

Polyn. neutro.....	35,5
Leucocytes	4,5
Grands mono.....	27

Formes anormales :

Erythrobaso orthochr.....	25,5
Myéloblaste neutro.....	0,5
Myélobl. neutro.....	0,5
Myélobl. baso.....	0,5
Mégalobl.....	0,5
Mégalobl. orthochr.....	5,5

12 mars 1935 :

Globules rouges.....	3.184.000
Hémoglobine.....	40 %
Valeur globulaire.....	0,62

Anisocytose très marquée, avec nombreux mégalocytes.
Anisochromie intense avec très nombreuses hématies
basophiles. Poikilocytose très accentuée. Temps de coa-
gulation : normal. Temps de saignement : normal.

Globules blancs	16.200
-----------------------	--------

Formules leucocytaires :

Polynucléaires neutrophiles.....	35,5 %
Monocytes : 31,5 %	
Lymphocytes et lympholeucocytes.....	4,5 %
Gros mononucléaires.....	27 %

Formes anormales.

Myéloblastes	0,5 %
Myélocytes.....	1 %
Promégaloblastes	0,5 %
Mégaloblastes orthochrom.....	5,5 %
Erythroblastes et proérythrobl.....	25,5 %

Formule d'érythroblastose bien caractérisée (Professeur
Noël).

L'enfant a reçu quelques transfusions sanguines par doses progressives allant jusqu'à 100 cm³ par voie intra-veineuse et intra-musculaire.

Le 5 avril 1935 :

Examen du sang (la dernière transfusion datant du 28 mars 1935) :

Gl. R..... 3.348.000

Anisocytose nette, anisochromie et poïkilocytose légère.
Donc une énorme amélioration.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	73 %
Lymphocytes et lympholeucocytes.....	25,5 %
Gros mononucléaires.....	1,5 %

Formes anormales :

Myélocytes.....	1,5 %
Proérythroblast. baso.....	1,5 %
Mégaloblastes polychromato.....	1 %

Le 12 avril 1935 : Une transfusion intra-musculaire de 100 cm³.

Le 17 avril 1935 : Hémoculture, vue la température persistante depuis huit jours, stérile.

Le 24 avril : Transfusion intraveineuse de 50 cm³.

Transfusion intra-musculaire de 50 cm³.

Malgré l'amélioration de la formule sanguine, on ne note pas d'amélioration clinique, l'état général est mauvais, l'enfant présente de la tachycardie, des sueurs abondantes et de l'agitation.

Les radiographies ont été exécutées par M. Chassard, radiologue de l'Hôpital Debrousse.

Les radiographies osseuses sont très caractéristiques.

Sur les os longs (fémur, tibia, os de l'avant-bras, etc.) de même, d'ailleurs que sur les os plats, par exemple, le bassin ou sur les phalanges, partout on constate un état d'ostéoporose net, qui est généralisé à tout le tissu médullaire. Ce sont, en effet, des images « moussues, multilacunaires, chacune d'elles de la dimension approximative d'une tête d'épingle en verre, serrées les unes contre les autres. Les os des membres supérieurs, particulièrement la métaphyse distale de l'humérus et le tiers proximal du cubitus ont un aspect nettement aréolaire. De plus, partout, la corticale est très amincie, réduite à une ligne continue un peu appuyée, régulière. La structure osseuse des doigts est très altérée. On constate sur les phalanges de nombreuses lacunes.

La voûte crânienne, vue de profil, surtout dans la moitié de son étendue allant depuis la grande fontanelle médiane jusqu'à l'occipital, présente une série curieuse de stries perpendiculaires à sa direction générale qui lui donnent vraiment l'aspect du crâne en « brosse », comme si les poils de la brosse s'implantaient sur la table interne de la voûte crânienne. L'épaisseur générale de celle-ci est accrue. Vue de profil, la voûte crânienne apparaît comme bombée en avant, les bosses frontales faisant une saillie plus prononcée que d'ordinaire. La région malaire forme elle aussi une saillie accentuée ; ce qui donne l'explication de l'aspect mongoloïde du visage.

OBSERVATION 2. — Porc... Marie-Thérèse, 19 mois.

L'enfant, vue d'abord à la consultation externe, est amenée dans le Service le 29 avril 1935, sur la demande du Dr Nové-Josserand, pour traiter la même maladie que sa

sœur Jeannette (cas 1). Les parents nient la syphilis, sont actuellement en bonne santé. La mère présente une grossesse de 6 mois.

Marie-Thérèse a été nourrie au sein pendant un an, puis au biberon. Lorsqu'elle a été vue à la consultation, on lui a trouvé, à un degré moins accentué, les symptômes qui l'amènent aujourd'hui.

A l'entrée : enfant de 19 mois, présentant un facies mongoloïde quoique moins accusé que sa sœur, avec nez aplati, avec des yeux légèrement remontés. Pas de dystrophie dentaire marquée. Coloration normale des téguments paraît contraster avec l'anémie de sa sœur ; pas de subictère, pas de décoloration des muqueuses. Elle présente, en somme, une ébauche de facies mongoloïde, mais qu'on n'aurait peut-être pas remarqué, si l'attention n'avait été attirée de ce côté par l'histoire de sa sœur.

Le volume de la rate est augmenté : l'organe dépasse de deux travers de doigt. Le foie a un travers de doigt du rebord costal. L'examen du sang périphérique pratiqué par M. Noël a montré, chez elle aussi, une érythroblastose accusée.

Les deux fillettes sont emmenées par leurs parents le 18 août 1935. Le 7 février 1936, nous avons pu obtenir des nouvelles des deux enfants par leur père. Jeannette présente toujours une pâleur très intense, a bon appétit, mais dort mal et est agitée. Elle se plaint de douleurs dans le ventre. Marie-Thérèse est toujours pâle, mais ne souffre pas.

La grossesse de la mère se serait effectuée normalement ; l'enfant est né vivant, est actuellement en bonne santé (7 mois 1/2).

Observation II.

Observation tirée de KOCH and SHAPIRO : *Erythroblastic anemia* (*Am. J. dis. of child.*, 1932, p. 318).

SS..., petite fille, âgée de 3 mois, est admise à l'hôpital le 11 février 1930, pour une pâleur croissante, avec coloration jaune de la peau. Ses parents, nés en Italie, sont bien portants. La famille se compose de trois sœurs et d'un frère, tous en bonne santé. La mère n'a pas fait de fausses couches. Dix-huit ans se sont écoulés depuis sa dernière grossesse. Elle a accouché à son domicile, l'accouchement s'est apparemment bien passé. Le poids de naissance était normal. La mère avait du lait en quantité suffisante et l'enfant a augmenté régulièrement depuis sa naissance. On ne lui a donné ni huile de foie de morue, ni jus d'orange. Depuis deux mois, la mère a remarqué que l'enfant devient de plus en plus pâle.

A l'examen, le bébé est bien développé et d'un poids normal pour sa taille et son âge mais il est anémique et légèrement jaune. On ne note aucun caractère mongolien ; les dimensions et la forme de la tête sont normales. La fontanelle antérieure mesure 2 cm. à 2 cm. 1/2. La musculature générale est bonne. Pas de signes nets de rachitisme. Pas d'hypertrophie des ganglions lymphatiques. Un léger murmure systolique est entendu à la pointe du cœur. La rate et le foie sont légèrement augmentés de volume. Une première transfusion de sang est pratiquée avant que l'examen complet du sang ne soit fait. Après cette première transfusion on note les chiffres suivants : globules rouges 4.600.000, hémoglobine 66 %, globules blancs 34.000, polynucléaires 19 %, lymphocytes 80 %, éosinophile 1 %.

Quelques hématies nucléées, anosocytose, poikilocytose. Résistance globulaire aux solutions salées normales. Intra-dermo-réaction à la tuberculine négative, réaction de Wassermann dans le sang, négative. Une nouvelle transfusion de sang est pratiquée le lendemain, le taux de l'hémoglobine monte à 88 %. La solution de fer et de cuivre est donnée à grosses doses sans aucune autre médication. La mère continue à nourrir son enfant qui reste deux semaines en observation à l'hôpital. Pendant ce temps, l'hémoglobine continue à monter avec une légère augmentation des polynucléaires. Lorsque l'enfant quitte l'hôpital on lui donne un régime comportant jus de fruits, huile de foie de morue.

Deux mois plus tard, le 15 avril, à l'âge de 5 mois, la petite malade est à nouveau admise à l'hôpital. Les globules rouges sont tombés à 3.200.000 et l'hémoglobine à 36 %. Les globules blancs sont au nombre de 24.000 avec 48 % de polynucléaires, 41 % de lymphocytes et 11 % d'éosinophiles. Il y a 18 % de normoblastes. Les hématies réticulées sont augmentées au nombre de 18 %. Le calcium du sang est à 10 mgr. 8 et le phosphore à 6 mgr. La résistance globulaire est normale. Dans les selles on ne trouve pas de parasites. Les hémocultures sont négatives. L'analyse du lait maternel le montre normalement composé ; les urines sont normales. La réaction de Wassermann dans le sang est négative chez l'enfant comme chez les parents. A cette époque il n'y a pas d'ictère ni de caractère mongolien nets, mais la tête semble anormalement grosse et un épaissement osseux se remarque dans la portion médiane de l'os frontal. Des radiographies des os longs et du crâne ne montrent aucune anomalie. La rate et le foie ne sont pas sensiblement plus gros qu'à l'examen

précédent. On fait deux transfusions à une semaine d'intervalle, il s'ensuit une augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine. L'enfant reste en observation à l'hôpital pendant trois semaines. Une nourriture artificielle est substituée au lait maternel. Du carbonate de fer et des extraits hépatiques sont administrés.

L'enfant est réadmise le 23 juin, à l'âge de sept mois, elle est alors pâle, refusant de manger, fiévreuse. L'examen du sang révèle 2.750.000 globules rouges. Hémoglobine 24 %, 48.000 globules blancs avec 30 % de polynucléaires et 58 % de lymphocytes. Les normoblastes sont à 37 %, les hématies réticulées à 16 %. Les plaquettes sanguines sont au nombre de 150.000. La résistance globulaire est encore normale. La réaction de Van der Bergh est positive indirecte. L'intradermo-réaction à la tuberculine est encore négative. On trouve de l'urobiline dans les urines. Il n'y a pas d'acide chlorydrique libre dans le contenu de l'estomac. Transfusion et médication composée de carbonate de fer, extrait de foie, foie frais, sang de bœuf et légumes verts. Ce régime est continué pendant un mois. Une autre transfusion est faite ainsi que des applications de rayons sur les os longs et la rate. On donne également de l'acide chlorhydrique et bien qu'on ne trouve pas de signes de paludisme, de la quinine. Il est également fait, pendant le séjour à l'hôpital, une série de traitements anti-syphilitiques. L'échec de la médication est total. Il apparaît de l'œdème et de la fièvre.

Les radios faites le 25 juin à l'âge de 7 mois, révèlent de l'ostéoporose nette de tous les os longs et un épaississement des os frontal et occipital. Des caractères mongoliens commencent à apparaître. Ces déformations sont encore plus nettes à l'âge de 12 mois.

A l'âge de 17 mois, la malade est réadmise à l'hôpital, elle présente 1.060.000 globules rouges avec 18 % d'hémoglobine, 50.000 globules blancs, 32 % de normoblastes, Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophile.

La mort survient à cette époque.

Autopsie : à l'autopsie, le corps est celui d'un enfant d'environ 18 mois. Le bord inférieur du foie atteint la fosse iliaque droite. Le foie pèse 680 gr. ses surfaces sont lisses et son enveloppe n'est pas épaissie. A l'incision, la couleur est d'un brun doré.

Le bord inférieur de la rate atteint la crête iliaque gauche. Elle pèse 200 gr. Le bord antérieur est arrondi et présente plusieurs encoches profondes. L'enveloppe est légèrement épaissie. Le tissu splénique est d'une consistance ferme et rouge foncé. Les corpuscules de Malpighi sont indistinctes et une petite quantité de tissu fibreux se remarque dans tout l'organe.

Les deux surrénales sont plus petites qu'à l'état normal, surtout la gauche.

Les os du crâne présentent une apparence anormale. Le frontal est proéminent. La surface des os est d'un rouge violacé sombre. La surface est quelque peu irrégulière comme s'il y avait de nouvelles formations osseuses en divers points. La calotte crânienne est d'une épaisseur anormale, particulièrement dans les régions frontales et pariétales. Une coupe des os montre une couleur uniformément rouge violacée. L'os est partout de même consistance et se laisse facilement couper. La division habituelle en table externe et table interne séparées par la diplôé manque complètement.

Le cerveau et ses enveloppes paraissent normaux. Quand la dure-mère est détachée de la base du crâne, on y voit

la même couleur rouge violacé. Les parties orbitaires de l'os frontal sont anormalement proéminentes, témoignant d'un épaissement notable.

Le fémur et l'humérus droits sont enlevés; ils sont normaux comme forme et contour mais les enveloppes corticales sont anormalement minces, laissant voir la moelle par places.

Examen microscopique : Des coupes sont faites dans le foie, le pancréas, le thymus, les ganglions lymphatiques et le périoste. Elles donnent une réaction fortement positive au fer.

Le thymus offre l'apparence d'un organe évolué de l'adolescence. Une bonne moitié de la glande est formée de tissu connectif relâché et adipeux. Les corpuscules de Hassall manquent presque entièrement. Lorsqu'on croit en avoir trouvé un, il est si petit qu'on ne peut l'identifier avec certitude.

Les surrénales sont anormalement minces. La substance corticale apparaît normale. Il y a une diminution relativement apparente de la portion médullaire.

Le tissu du corps thyroïde est œdémateux. Les acini sont, pour la plupart, mal formés et contiennent peu ou pas de colloïde. Fréquemment, les cellules se présentent en grappes non disposées en acini.

Il reste peu de la structure normale de la rate. On ne trouve aucun corpuscule de Malpighi. La pulpe splénique est modérément fibreuse et sillonnée de nombreux et larges sinus. Dans toute cette pulpe on trouve des cellules myéloïdes et lymphoïdes en proportions à peu près égales. De nombreux polynucléaires et des formes ressemblant à des myéloblastes et des myélocytes sont trouvés. De temps en temps, on voit aussi un mégacaryocyte. Quel-

ques-uns des sinus sont abondamment remplis par ces cellules.

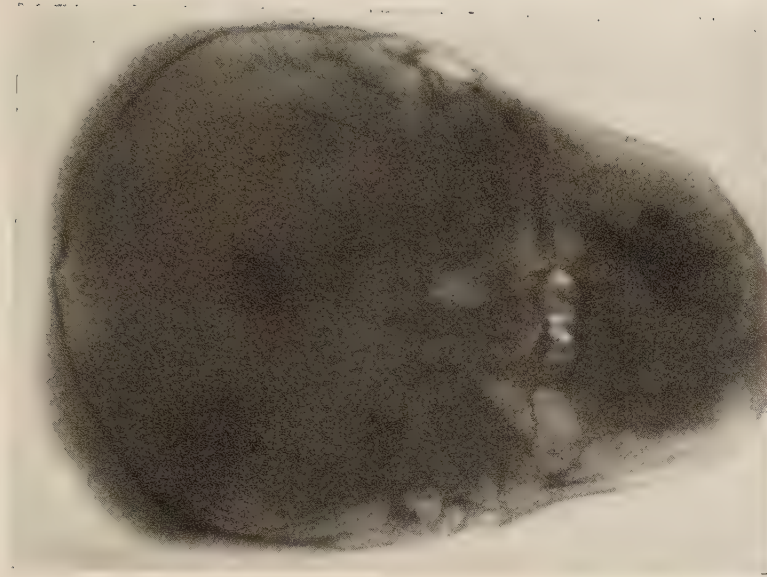
Un des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux hypertrophié a une structure essentiellement normale. On y trouve cependant, en plus de nombreux lymphocytes, de multiples cellules myéloïdes ressemblant à celles de la rate. Près de l'enveloppe des ganglions, il y a de nombreux grands phagocytes remplis d'hémossidéline.

La moelle des côtes, de l'iléon et du corps d'une vertèbre sont identiques. Les trabécules osseux sont uniformément déformés dans tout l'os. On trouve de la moelle par places directement sous le périoste. On voit surtout des leucoblastes. L'activité hématopoïétique manque. Là comme dans la rate, se voient de grands phagocytes remplis d'hémossidéline, particulièrement nombreux juste sous le périoste. On constate le fait d'une altération simultanée de l'os formé et de l'os en formation. Sous le périoste il y a un amas important de tissu ostéoïde.

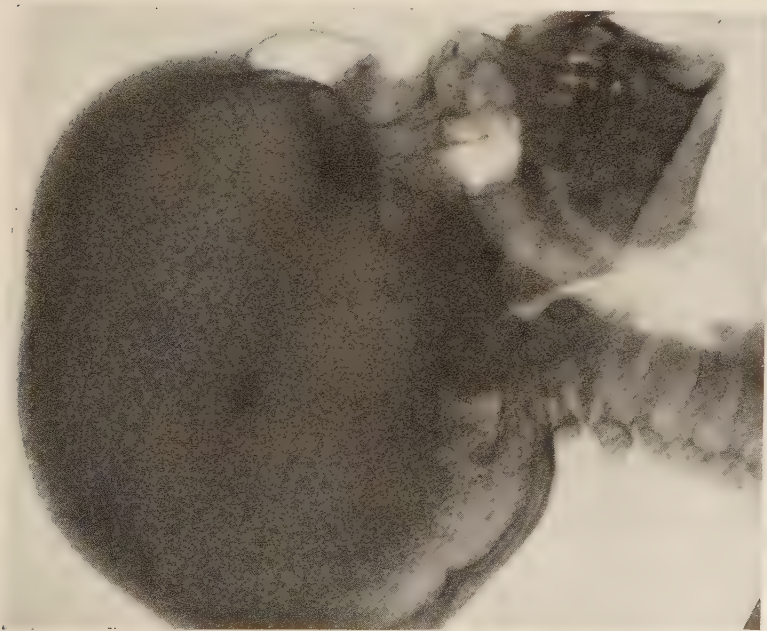
Observation III

Ictère hémolytique avec déformations osseuses. — Cette observation a été prise dans le Service de M. le Professeur agrégé MOREAU, à l'Hospice de Bicêtre. Nous lui sommes infiniment reconnaissants d'avoir bien voulu nous la confier.

La malade B... Julienne, âgée de 16 ans, est admise à l'Hospice de Bicêtre le 14 juin 1938. Elle est atteinte d'ictère depuis sa naissance. Cet ictère est continu mais d'intensité variable. Habituellement très pâle, il s'accroît par poussées. Ces poussées semblent survenir sans causes provocatrices particulières, le froid paraît les favoriser.



Obs. VI



Obs. VI

Les urines de couleur normale habituellement peuvent devenir foncées au moment des poussées. Les selles n'ont jamais été décolorées. Il n'y a pas de prurit.

Fréquemment, la malade ressent des douleurs dans le flanc gauche avec sensation gravative, sans irradiation. Ces douleurs surviennent plusieurs fois par an. Elles semblent avoir toujours existé. Leur apparition est souvent suivie d'une recrudescence de l'ictère.

Depuis lors des douleurs de l'hypochondre droit sont apparues à plusieurs reprises, douleurs vives, de durée brève, sans irradiation. Elles sont assez violentes pour contraindre la malade à s'aliter. Elles sont toujours suivies d'une accentuation de l'ictère.

Par ailleurs, dans l'histoire de cette malade, rien de très particulier. La première enfance, le développement semblent avoir été normaux.

Une rougeole banale dans l'enfance. Tendance légère aux ecchymoses. Notons toutefois un certain retard de la puberté.

Examen : Morphologie un peu infantile :

Taille 1 m. 50. Extrémités menues mais bien proportionnées. Caractères pubertaires en évolution mais nettement inférieurs à l'âge. Déformation crânienne marquée. Dépression médiane : natiforme. Front assez haut et droit. Faciès à tendance mongoloïde.

La radiographie du crâne montre un épaissement osseux considérable, visible de face et de profil, épaissement considérable atteignant 3 cm. sur le cliché, dense, régulièrement calcifié.

Pas d'autres déformations osseuses. Pas de signes de rachitisme. Dents normales : 28.

Téguments et muqueuses faiblement ictériques, surtout

anémie marquée, décoloration nette des muqueuses, pâleur du teint.

Splénomégalie considérable : pôle inférieur de la rate perceptible dans la fosse iliaque droite, trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic. Bord antérieur atteignant la ligne médiane. Bord postérieur palpable dans la partie externe de la fosse lombaire où on peut avoir un contact lombo-abdominal. Surface régulière. Consistance dure, non douloureuse.

Par ailleurs : aucune hypertrophie ganglionnaire. Foie normal débordant légèrement le rebord costal. Pas de point douloureux.

Appareil cardio-vasculaire : éréthisme. Pouls ample un peu bondissant. Pouls régulier 75. T. A. 13 1/2-3 1/2.

Cœur : souffle systolique intense à la base, entendu jusqu'à la pointe, variable avec les positions et les examens. Dédoublement du 2^e bruit.

Appareil respiratoire normal : *Système nerveux* : réflexes tendineux et certains normaux. Pupilles normales. Bon état général. Pas de troubles psychiques, mais développement intellectuel paraissant moyen.

Activité normale, apprend le métier de couturière.

Urines : Diurèse un peu faible 500.

Urines assez foncées.

Pas de sucre.

Pas d'albumine.

Urobiline.

Pas de sels ni pigments biliaires.

Sang :

Temps de saignement..... 2'

Temps de coagulation..... 7'

Signe du lacet = 0.

Formule sanguine :

Hémoglobine	35 %
Globules rouges	2.320.000
Globules blancs	6.800
Valeur globulaire.....	0,75
Polyneutro.....	57
baso	0
éosino.....	6
Monocytes.....	5
Grands monos.....	4
Moyens monos.....	24
Lymphos.....	4

Coloration vitale :

Réticulocytes très nombreux.	
Bilirubinémie.....	0,058
Cholestérine	1,41

Résistance globulaire : le début de l'hémolyse est impossible à préciser. Tous les tubes sont hémolysés. On pousse la teneur en sel jusqu'à 7 p. 1.000 et on remarque toujours une hémolyse partielle.

Antécédents familiaux : Mère : pas de splénomégalie, formule sanguine normale, résistance globulaire : début d'hémolyse : 4,6, hémolyse totale : 3,6.

Père : en bonne santé.

Deux autres enfants : vivants, bien portants.

Un enfant mort à 17 mois avec une anémie dont le caractère ne peut être précisé.

La malade venue seulement pour examen et habitant la province, quitte l'hôpital au bout de cinq jours.

Au total : ictère hémolytique typique dont le début remonte à la première enfance.

Il faut insister sur les déformations craniennes et l'épaississement osseux constaté radiologiquement

Observation IV.

Maladie hémolytique chez deux jumeaux avec des déformations cranio-faciale et linguale (1) par MM. Robert DEBRÉ, Maurice LAMY, M. MOZER, G. SÉE et S. KAPLAN.
(Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, déc. 1937, p. 1465).

Les deux enfants nous ont été adressés, le 5 novembre 1937, à l'hôpital Hérold. Ce sont deux garçons, jumeaux univitellins, nés à terme et qui pesaient chacun 3 kgr. à la naissance. Dès ce moment, leurs parents ont noté une coloration ictérique des téguments et des conjonctives qui semble s'être surtout accentuée depuis que les enfants ont atteint l'âge de trois ans. La déformation du squelette cranio-facial a été reconnue pour la première fois, par un médecin, à l'âge de 2 ans. Les parents ne peuvent préciser si elle existait ou non avant cet âge. Elle paraît s'être exagérée au cours de ces derniers mois. La splénomégalie a été décelée il y a un an environ, à l'âge de 4 ans.

L'étude de leurs antécédents ne révèle rien de particulier. Leur poids, leur taille, leur développement intellectuel sont normaux.

A. — Chez l'enfant Ca... (François), l'examen décèle :

a) Les signes habituels de la maladie hémolytique :

1^o Une splénomégalie volumineuse. Le pôle inférieur de la rate comble la fosse iliaque gauche ; son bord interne atteint presque l'ombilic. Elle est ferme et indolore ;

(1) Présentation faite au cours de la séance du 19 novembre.

2° Un ictère caractérisé par une coloration légèrement jaunâtre des muqueuses et des téguments. Les urines contiennent de l'urobiline. Elles ne renferment ni pigments ni sels biliaires ;

3° Une anémie modérée : globules rouges 3.600.000 ; hém. 70 % ; valeur globulaire 1 ; globules blancs 8.000. Formule : poly. neutrophiles 78 ; p. basophiles 1 ; grands mononucléaires (monocytes) 3 ; moyens mononucléaires 14 ; lymphocytes 13. L'aniso-microcytose est nette ;

4° Une augmentation du taux des réticulocytes : 30 % ;

5° Une élévation de la bilirubinémie : 9 gr. 009 (par la méthode de Meulengracht ; avec ce procédé, la limite supérieure est de 0 gr. 005 chez un sujet normal) ;

6° Une diminution du taux de la cholestérolémie : 1 gr. 12 % ;

7° Un abaissement de la résistance globulaire vis-à-vis des solutions hypotoniques ; début d'une hémolyse nette dans les solutions à 6,8 ‰. Hémolyse totale dans les solutions à 4,5 ‰ ;

8° Une réaction érythroblastique de la moelle osseuse. Myélogramme : polyn. neutr. : 17,5 ; polyn. éosin. : 1,5 ; myélocytes neutr. : 17 ; métamyél. neutr. : 4,5 ; myéloc. éosin. : 0,5 ; lymphocytes : 2. Erythroblastes : 58, Proérythroblastes : 4.

b) Des déformations cranio-faciales d'un type très particulier :

Le crâne est très déformé. Il est volumineux dans son ensemble, plutôt raccourci dans son diamètre antéro-postérieur, allongé dans le sens vertical. Il existe une saillie des pariétaux et des temporaux que l'on perçoit nettement à la palpation. Le front est vertical. Le relief normal de l'arcade orbitaire n'existe pas.

La face est large, arrondie, aplatie. L'ouverture des paupières est allongée, légèrement bridée en dedans; son axe est horizontal. L'extrémité du nez est un peu relevée, la voûte palatine est ogivale. L'arcade alvéolaire affecte la forme d'un accent circonflexe.

Les dents sont cariées, inégalement écartées. Le maxillaire inférieur est un peu saillant en avant.

La langue a l'aspect typique d'une glossite exfoliatrice marginée.

Radiographies du crâne (Dr M. Mignon) : il existe une augmentation considérable de l'épaisseur de la voûte crânienne, qui paraît surtout localisée au niveau du frontal et des deux pariétaux. Elle respecte complètement l'occipital et, semble-t-il, les temporaux. Cet épaissement est surtout constitué par une disposition rayonnante du calcium sans organisation apparente d'un tissu spongieux décelable et sans qu'on décèle à l'extérieur, une couche dense, de tissu compact. On peut donc se demander s'il existe ou non une corticale externe ou si la double ligne qui limite la cavité crânienne n'est pas due aux deux corticales juxtaposées sans diploë interposé, la prolifération étant alors située en dehors de la corticale externe.

Aucune suture n'est visible, alors que l'enfant n'a que 5 ans.

La base du crâne ne paraît pas sensiblement modifiée. La forme et les dimensions de la selle turcique sont normales. On relève l'existence d'une petite tache, un peu au-dessus et en arrière de la clinioïde postérieure.

Examens de laboratoire complémentaires : recherche du groupe sanguin : groupe A (II de Moss). Réactions sérologiques (Bordet-Wassermann, Hecht) : négatives. Cuti-réaction tuberculinique : négative.

B. — L'examen de l'enfant Ca... (Julien), montre des signes analogues :

1^o La splénomégalie, l'ictère ont des caractères identiques.

L'anémie est un peu plus prononcée : globules rouges 2.800.000 ; H. 70 % ; V. G. 1,2 ; globules blancs 4.000. Formule : poly. neutro : 77 % ; moyens mon. : 15 % ; lymphocytes : 7 % ; cellules de Turck : 1 %. Pas d'hématie nucléée. Aniso-microcytose nette.

Réticulocytes : 30 % ; bilirubinémie : 0 gr. 010 ; cholestérolémie : 1 gr. 20. Résistance globulaire ; hémolyse nette dans les solutions à 6,8 ‰, nette dans les solutions à 4,6 ‰.

Myélogramme : polyn. neutr. : 10,5 ; myéloc. neutr. : 15 ; métam. neutr. : 6 ; polyn. éosin. : 0,5 ; myéloc. éosin. : 1 ; lymphocytes : 2. Erythroblastes : 63,5. Proérythroblastes : 1,5 ;

2^o Les déformations faciales et craniennes sont exactement les mêmes : il est impossible de distinguer un enfant de l'autre. Cependant à la mensuration, le crâne de Julien est légèrement moins volumineux. L'aspect radiologique est identique et on retrouve même la tache anormale sus-sphénoïdale qui est notée sur les radiographies de l'enfant François.

Il existe quelques ganglions axillaires, inguinaux et cervicaux plus développés que chez l'autre enfant.

L'enfant appartient au groupe A (II de Moss).

Les réactions sérologiques (Bordet-Wassermann, Hecht) sont négatives. La cuti-réaction tuberculinique est négative.

Nous avons pu examiner trois autres membres de cette famille. Un frère aîné, âgé de 12 ans, est en parfaite santé.

Il n'a jamais été ictérique. Son foie et sa rate ont des dimensions normales. Le chiffre des globules rouges, des réticulocytes, de la résistance globulaire, de la bilirubinémie et de la cholestérolémie sont normaux, il appartient au groupe O (IV de Moss).

Le père et lui aussi indemne : la rate est normale, la bilirubinurie est de 0 gr. 003 ; la résistance globulaire est normale ; le taux du cholestérol est de 4,50 ‰ ; la réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Chez la mère, le pôle inférieur de la rate est nettement perceptible au niveau de l'hypocondre gauche. Elle n'est ni anémique ni ictérique. Son squelette est normal. La langue, fissurée, a l'aspect typique de la langue « scrotale ». La bilirubinémie est de 0 gr. 025, la cholestérolémie de 1 gr. 66. La résistance globulaire est très légèrement abaissée (l'hémolyse débute dans les solutions à 5 ‰ ; elle est totale dans les solutions à 3,6 ‰. Le taux des réticulocytes est normal (1 %) l'étude du myélogramme décèle une érythroblastose nette : polyn. neutr. : 34,5 ; polyn. éosin. : 2 ; myélocytes neutr. : 18 ; métamyél. neutr. : 4 ; myélocytes éosin. : 3,5 ; lymphocytes 2,5 ; plasmocytes : 0,5 ; moyens mon. : 1,1. Erythroblastes : 31,5. Proérythroblastes : 2,5.

Observation V

CATHALA J., DUCAS P. et ABAZA : *Anémie splénique hémolytique et dystrophie carnienne syndrome de Gansslen* (Soc. Méd. Hôp. Paris, 1935, p. 1655).

Odette V..., 6 ans, est examinée par l'un de nous, en mars 1935, à l'occasion de l'établissement de sa fiche scolaire. Sa pâleur, son état dystrophique imposent un exa-

men plus complet, qui est fait à la clinique médicale infantile (Service du Professeur Nobécourt).

A l'examen, on est frappé par le teint particulier de l'enfant, fait de pâleur et de subictère, par l'expression de fatigue et de tristesse du visage, par une dystrophie crânienne, évidente, par l'hypotrophie générale, et le développement exagéré de l'abdomen.

La tête volumineuse, déformée globalement et asymétrique. Le front est anormalement développé en hauteur et en largeur, des bosses frontales sont saillantes. Dans l'ensemble, le crâne aplati dans le sens antéro-postérieur est élargi transversalement, les bosses tempo-pariétales marquent un relief trop proéminent, et surtout verticalement.

La région occipitale est par contre aplatie et parcourue par un sillon vertical visible et palpable tout le long de la suture inter-pariétale et des sutures pariéto-occipitales. Circonférence du crâne à la hauteur du rebord sus-orbitaire 51 cm. : longueur de la convexité dans le plan transversal (d'un lobule de l'oreille à l'autre) 33 cm. ; longueur de la convexité dans le plan sagittal (de la racine du nez à la protubérance occipitale) 33 cm.

Développement exagéré des veines crâniennes, surtout à la racine du nez et aux tempes.

Les radiographies face et profil du crâne confirment ces données. Le crâne est déformé, mais l'os ne paraît pas malade, il est aminci, mais sans périostose ni trace de décalcification et de calcification anormales, comparables à ce qui a été décrit dans l'anémie type Cooley.

Taille, 101 cm. (normale de l'âge 104); poids, 13 kgr. 650 (normale de l'âge 16 kgr. 950).

Amaigrissement évident, légère dystrophie thoracique, gros ventre proéminent.

Pas de déformations squelettiques en dehors de celles du crâne.

Pâleur très accusée, subictère du tégument, conjonctives jaunes.

Hépatosplénomégalie. Rate parfaitement palpable, lisse, non douloureuse, mobile, dépassant les côtes de 6 cm. Foie lisse, ferme, non douloureux, atteignant presque l'ombilic.

Cœur et poumons normaux. Pouls 115. Tension artérielle : 11-5 1/2.

Cuti-réaction négative. Tous réflexes normaux.

Antécédents : Née à terme, le 10 septembre 1929, a toujours été malade. Dès l'âge de 2 mois, soignée pour ictère. Nombreuses bronchites. Développement précaire. Tantôt jaune, tantôt très pâle, a toujours donné de grosses inquiétudes. De nombreux traitements antianémiques n'ont donné que des résultats ou nuls, ou transitoires. Enfant docile, affectueuse, mais triste et jouant peu.

Trois frères et sœurs. L'aînée, neuf ans, est normale. Une autre fillette est morte à 1 mois 1/2 de gastro-entérite.

Un bébé de 17 mois se porte bien.

Pas de mort-nés, pas de fausses couches dans la famille.

Mère a eu un ictère au cours d'une de ses grossesses.

Se porte bien malgré des métrorragies et une tendance ménorragique, améliorées par un curetage.

Père bien portant.

Aucun membre des deux familles paternelle ou maternelle n'a été malade et en particulier n'a eu d'ictère,

d'hémorragie ou d'anémie. Le père a 13 frères et sœurs tous vivants et bien portants (1).

Examen de sang (mai 1935) : Hémoglobine 45 % ; hématies, 1.520 ; leucocytes, 3.200 ; neutrophiles, 38 ; éosinophiles, 5 ; basophiles, 1 ; grands mononucléaires, 6 ; lymphocytes et moyens monos, 39 ; transition, 1 ; hématies granuleuses, 2 % leucocytes ; hématies nucléées 2 % leucocytes.

Temps de saignement, trois minutes ; temps de coagulation huit minutes ;

Résistance globulaire, 50-38 ; recherche des hémolysines dans le sérum, négative.

Urines claires ; urobilinurie, bilirubine, 0 : ni sucre, ni albumine.

Examen en août 1935. — Ponction lombaire : liquide normal ; Bordet-Wassermann négatif.

Sang : Bordet-Wassermann et Kahn négatifs ; azotémie, 0 gr. 27, cholestérolémie, 1 gr. 36 ; cholémie, 100 unités Van den Bergh ; hémoglobine, 25 % ; hématies, 1.400.000 ; leucocytes, 4.400 ; neutrophiles, 53 ; éosinophile, 1 ; grands monos, 2 ; moyens, 23 ; lymphocytes, 21 ; hématies nucléées, 2 % ; anisocytose, poïkilocytose ; temps de saignement, deux minutes ; coagulation, cinq minutes ; caillot rétractile ; plaquettes, 120.000 ; résistance globulaire : sang total, 40-28 ; sang déplasmatisé, 52-40.

Examen des yeux : fond d'œil normal, champ visuel normal, réflexes.

Splénectomie le 24 août 1935 (Dr Bertrand), anesthésie générale. Intervention rendue délicate par adhérences diaphragmatiques.

1. Il faut faire quelques réserves sur l'existence éventuelle de syndromes ictériques ou splénomégaliques frustes, inconnus des membres de cette famille, que nous n'avons pas examinés personnellement.

Rate gorgée de sang, 200 gr. ; aspect normal, péricapsule au pôle supérieur. Examen histologique « aspect typique de rate d'ictère hémolytique. Congestion artérielle des cordons. Les tissus dont la lumière est étroite sont le siège d'une réaction myéloïde modérée et présentent d'assez nombreux mégakariocytes » (D^r Albot).

Les suites opératoires sont d'abord satisfaisantes. Le 9 septembre, examen de sang : hémoglobine, 60 % ; hématies, 3.080.000 ; leucocytes 6.600 ; résistance globulaire : sang total, 33-22 ; hématies déplasmatisées, 34-22.

Puis s'installe une période de vomissements avec mauvais état général. On hésite avec crise d'acétonémie. L'abdomen paraît normal, l'acétonurie est très modérée, la glycémie à 1 gr. 36. Le 16 septembre, la situation s'aggrave et se précise. Les vomissements deviennent plus fréquents malgré le sérum hypertonique salé et le sérum sucré.

A l'écran, on constate l'existence d'une image hydro-aérique nette dans le flanc gauche. Des ondulations péristaltiques périombilicales confirment le diagnostic d'occlusion intestinale. Laparotomie (D^r Petit). Une anse grêle adhérente au diaphragme ne peut être libérée. Anastomose latéro-latérale pour contourner l'obstacle. Suites opératoires faciles. Dès le 20 septembre, transformation évidente.

Le 25 octobre : hématies, 3.600.000 ; leucocytes, 11.300 ; résistance globulaire : 42-38 (sang total et sang déplasmatisé) ; hématies granuleuses, 5 % ; plaquettes, 288.000 ; cholémie, 40 unités Van den Bergh,

Etat général satisfaisant. Poids, 14 kgr. 150. Bon appétit. Bonne coloration du tégument. Plus trace d'ictère. Le foie n'a pas subi de modification appréciable, il reste gros, lisse, ferme, non douloureux.

CHAPITRE III

Exposé des faits cliniques, étiologiques, pathogéniques, diagnostics

Les déformations osseuses sont au total assez rares dans les anémies de l'enfance. Elles sont surtout le fait des anémies hémolytiques, constitutionnelles. Trois types principaux doivent être étudiés :

- 1^o l'anémie érythroblastique, type anémie de Cooley ;
Celle-ci est d'ailleurs peu observée dans nos régions. Elle est surtout le fait des races méditerranéennes. Nous en donnons deux exemples, les obs. I, II ;
 - 2^o l'anémie à cellules falciformes qui semble n'avoir jamais été observée en France ;
 - 3^o l'ictère hémolytique congénital (obs. III, IV, V).
-

I

ANÉMIE ÉRYTHROBLASTIQUE

(Type Cooley)

Dans l'anémie érythroblastique type Cooley, les déformations osseuses tiennent une place forte importante puisqu'elles sont un symptôme constant.

La première description de cette affection a été faite par l'auteur américain Cooley. Dans le vaste groupe des anémies spléniques de l'enfance, il isole ce qu'il tend à considérer comme une entité clinique, à savoir, une maladie caractérisée par : anémie avec splénomégalie, déformations osseuses d'un type particulier apparition chez les sujets de race méditerranéenne. Il remarque effectivement que les sujets qui en sont atteints aux Etats-Unis descendent d'émigrés italiens, grecs ou syriens. Il distingue cette anémie de celle de Von Jaksch-Luzet dont les limites sont mal définies. Plusieurs articles de Cooley, en collaboration avec Witwer et Lee en particulier, paraissent sur cette question à partir de 1925.

Dans le même temps, d'autres auteurs abordent le même problème en Amérique, notamment. En 1932, Koch et Schapiro analysent 18 observations de la

littérature auxquelles ils en ajoutent 5 personnelles. La même année, Baty, Blackfan et Diamond apportent une étude complète fondée sur 20 cas personnels. De très nombreuses publications sur ce sujet peuvent être relevées dans les journaux de pédiatrie et de radiologie des Etats-Unis.

En Italie, à la suite de Ravenna et Cannella, d'autres auteurs tels Castagnani, Dondi, Ortolani, étudient le syndrome de Cooley.

En Amérique latine, plusieurs observations sont signalées (Acuna, Casaubon et Kreutzer, Eliazalde et Beranger).

En Grèce, de nombreux cas ont été vus par Spidiopoulos Spyropoulos, et, surtout, Caminopetros.

Il faut signaler encore, les observations de Lehn-dorf, de Fanconi, celle de MM. Pehu, Nové-Josse-rand, Noël, la seule rapportée en France.

Mme Blondel Chigin, dans sa thèse parue à Lyon en 1936, relève 59 cas authentiques d'anémie de Cooley. A cette époque, n'étaient pas encore parus des travaux tels que le mémoire de Caminopetros qui a vu lui-même 76 malades de ce type.

Symptomatologie

Les premiers symptômes de la maladie apparaissent habituellement au cours des deux premières années de la vie, dans les tout premiers mois même selon Caminipetros.

La pâleur constitue la première manifestation, pâ-

leur qui va en augmentant régulièrement. Puis du fait de l'hypertrophie du foie et de la rate, l'abdomen devient proéminent. Les poussées fébriles, l'anorexie, sont de règle au bout d'un certain temps.

La rapidité d'apparition et de constitution des différents symptômes semble d'ailleurs très variable. Les malades dont les cas sont publiés ont été observés à des âges très différents. Enfants de 3 ans 1/2, 2 ans 1/2, 11 mois, 9 mois, 5 ans, 2 ans, dans les premiers travaux de Cooley ; 3 ans 1/2 et 19 mois dans les cas de M. Pehu ; entre 6 mois et 10 ans dans la plupart de ceux de Caminopetros. Cet auteur rapporte des anémies type Cooley chez des sujets de 16, 21 et 33 ans.

Le faciès mongolien, les déformations osseuses sont d'apparition secondaire. L'observation de Koch et Shapiro que nous reproduisons (Obs. II) est intéressante en ce sens que le nourrisson a été examiné avec soin à deux reprises avant que l'on ne constate à 7 mois les modifications morphologiques et osseuses.

A son plein épanouissement, la maladie se caractérise par les signes que nous allons maintenant étudier.

LE SANG

Cliniquement, la pâleur des téguments et des muqueuses est très accentuée. Cette pâleur s'accompagne souvent d'une teinte un peu jaune de la peau mais qui n'est jamais très intense.

La formule sanguine de l'anémie de Cooley est très particulière :

Le nombre des globules rouges est toujours diminué, variant entre 1.500.000 et 3.000.000. L'anisocytose est constante, de même la poïkilocytose, et il est fréquent de rencontrer des globules rouges de forme variée. La présence d'érythroblastes dans le sang circulant est un caractère essentiel de la maladie; elle est constante et durable. Le nombre d'hématies nucléées comptées pour cent leucocytes est considérable, allant de 20 jusqu'à 100 et même davantage. Chez un même sujet ces chiffres sont naturellement sujets à variations au cours de l'évolution de la maladie. Signalons de suite ce fait remarqué par Cooley, par Baty, par Stillman, à savoir que la splénectomie est suivie d'une augmentation importante et prolongée des cellules rouges nucléées.

La proportion d'hématies réticulées n'est pas très importante; elle est variable suivant le moment considéré.

Le taux de l'hémoglobine est diminué et la valeur globulaire inférieure à l'unité. L'anémie est donc du type hypochrome.

La résistance globulaire est diversement interprétée: normale ou légèrement diminuée dans les 7 premiers cas de Cooley, normale dans les cas de Whipple, Réeves et Cobb, dans un cas de Wollstein et Kreidel, dans ceux de Koch et Shapiro. Par contre, M. Caminopetros l'a constamment trouvée augmentée, l'hémolyse commençant à 3,8-3,6 pour mille. Il considère ce fait comme un élément différentiel majeur entre l'anémie de Cooley et l'ictère hémolytique familial.

Les globules blancs sont augmentés, leur nombre allant habituellement de 10 à 30.000, quelquefois plus. Le pourcentage des polynucléaires est variable (30,50-80 %). Il est courant de rencontrer des formes jeunes, des myélocytes.

Les plaquettes sanguines sont en quantité normale.

La bilirubinémie est en général augmentée (Cooley et Lee, Blackfan et Diamond, Kock et Shapiro, Caminopetros). La réaction de Himans Van den Bergh est du type positif indirect.

Le myélogramme par ponction du sternum et le splénogramme ont été étudiés systématiquement par certains auteurs (en particulier Caminopetros). Ils montrent la prédominance des cellules rouges immatures (mégalo-blastes, érythro-blastes, normoblastes) et, également, la présence de formes jeunes de la série myéloïde (myélocytes, métamyélocytes).

LES MODIFICATIONS DU FOIE ET DE LA RATE

La rate est toujours fortement augmentée, facilement palpable dans l'abdomen. Le foie est en règle hypertrophié. L'hépto-splénomégalie déforme l'abdomen.

AUTRES SYMPTÔMES.

Quelquefois on note un faible degré d'hypertrophie des ganglions lymphatiques.

Les urines ne contiennent pas de bile. Baty et

Blackfan trouvent l'augmentation de l'urobiline dans les urines et les selles.

LE FACIES ET LES ALTÉRATIONS OSSEUSES.

Ce n'est guère que vers la fin de la deuxième année que le facies prend son type caractéristique : mongoloïde. Ce type est constitué par les éléments suivants : crâne élargi, irrégulièrement conformé avec bosses frontales et pariétales, visage rond aplatie, souvent exophtalmie, nez court avec racine affaissée, rétraction du maxillaire inférieur, prognathisme du maxillaire supérieur avec saillie des arcades zygomatiques. L'épaississement des os du crâne et de la face est la cause principale de ce facies particulier.

Les altérations radiologiques des os sont habituellement très importantes. Elles intéressent surtout la substance médullaire.

Au niveau des os longs et des os courts des membres la cavité médullaire est élargie, surtout aux extrémités de la diaphyse. Les travées de la moelle sont épaissies, et forment un réseau dont les mailles irrégulières et de dimensions inégales rappellent l'image lacunaire de l'éponge (Caminopetros). D'autre part, la corticale est très amincie. Cet amincissement peut être poussé si loin que la corticale est parfois perforée (Baty et Blackfan, Vogt et Diamond). Des fractures quasi-spontanées ont été signalées (Wollstein et Kreidel, Elizalde et Béranger). Selon Caffey, les premières manifestations consistent dans la dilatation

du canal médullaire et l'atrophie de la corticale, l'aspect réticulaire ne survenant que plusieurs mois après l'apparition des premiers symptômes radiologiques. Cet auteur remarque que les altérations des os des membres précèdent toujours radiologiquement les altérations des os du crâne. C'est souvent aux os courts (métacarpes, métatarses) que les premières anomalies sont vues.

L'état d'ostéoporose que nous venons de décrire sur les os des membres se retrouve sur les os plats : pelvis, omoplate ; sur les côtes, les vertèbres, les clavicules. Eclaircissement et trabéculatation irrégulière sont les faits dominants.

Les modifications du crâne sont les plus curieuses et les plus caractéristiques. Leur importance varie avec l'âge de la maladie. Au moindre degré il y a épaissement léger localisé ou étendu de la voûte. L'os frontal est le premier atteint. Les tables externe et interne sont minces. La porosité est accrue mais de façon irrégulière, de telle sorte que les os ont l'aspect pommelé et sont comme marqués d'empreintes de doigt. A un stade de plus l'image est plus spéciale. La diploé est épaissie considérablement. Elle peut l'être quatre fois par rapport à la normale (Feingold et Case). Elle peut l'être de façon diffuse ou prédominer à un os ; le frontal est en général plus atteint que les pariétaux. La table interne de l'os est amincie mais bien visible. La table externe est si mince, si poreuse qu'elle en devient indistincte. Dans un certain nombre de cas, la radiographie du crâne de pro-

fil montre un aspect tout à fait curieux. De petites stries perpendiculaires, petites spicules implantées sur la table interne (Vogt et Diamond), rapprochées les unes des autres, donnent l'image du crâne en brosse (M. Pehu), l'image de cheveux dressés (Baty).

Nous avons vu que l'épaississement pouvait être localisé à un os, mais il faut savoir aussi qu'il est souvent plus accentué au milieu de l'os, allant en décroissant vers les sutures, de telle sorte qu'il existe des bosses. Le cliché de profil du crâne peut ainsi montrer l'image en dos de chameau (Caminopetros).

Nous en aurons fini avec la description radiologique du squelette en notant que la selle turcique est toujours normale, qu'il n'y a jamais de lésions articulaires, que le périoste est toujours intact.

TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT.

Un fait est encore à retenir dans la symptomatologie de l'anémie de Cooley : c'est la fréquence des troubles du développement. Le retard de la croissance est net lorsque les malades sont vus au stade de la deuxième enfance. Il est naturellement d'autant plus frappant que le sujet est plus âgé. Associé au faciès, aux déformations craniennes, il imprime à ces malades une morphologie bien spéciale. Fait important, l'état psychique est par contre habituellement sensiblement normal.

Évolution.

La gravité de cette anémie est encore une de ses caractéristiques les plus importantes. La marche de la maladie est plus ou moins rapide, mais elle s'aggrave d'une façon régulière. Les symptômes vont s'exagérant progressivement, en particulier l'anémie et les déformations osseuses. La maladie conduit à la mort mais à des âges qui peuvent être très différents. Pour les premiers malades de Cooley les décès se sont produits trois ans, deux ans, deux ans et demi après la constatation des premiers symptômes. Deux autres étaient encore vivants au bout de sept et deux ans. Dans 4 cas de Baty, la mort est survenue deux fois au bout de quinze mois, une fois au bout de quelques mois, une fois au bout de huit ans. Ces délais sont toujours comptés à partir du début apparent de l'affection. L'enfant dont nous reproduisons l'observation est mort à 17 mois (obs. II). Caminopetros note que la plupart de ses malades sont morts au plus tard deux ans après le premier examen ; pour d'autres cependant, la survie a été longue.

On ne peut conclure de ces exemples qu'à une très grande variation dans les durées d'évolution du syndrome de Cooley. D'une façon générale, il semble que la marche soit d'autant plus rapide que les symptômes se constituent plus tôt.

Les cas rapportés comportant la survie jusqu'à la grande enfance et même l'âge adulte sont assez rares. Cependant, Caminopetros a vu des anémies érythro-

plastiques chez des sujets de 14, 16, 21, 23 ans. Une publication de Dalla-Volta a trait à un homme décédé à 30 ans. Il faut noter, à propos de ces formes retardées, l'importance que peuvent prendre les troubles du développement allant jusqu'au syndrome d'infantilisme.

La mort dans l'anémie de Cooley peut être le fait d'une asphyxie progressive, elle est souvent la conséquence d'une affection surajoutée, broncho-pulmonaire en particulier.

L'action de la thérapeutique sur l'évolution est en général, très décevante.

Toutes les médications anti-anémiques (fer, extraits hépatiques), ou à base de vitamines, sont sans effets durables. Il en est de même de l'héliothérapie. Les transfusions sanguines ne donnent que des succès temporaires ; elles ont été utilisées par tous les auteurs. Elles ont donné une amélioration nette dans le cas de M. Péhu (obs. I), une amélioration très passagère dans celui de Koch et Shapiro (obs. II).

La splénectomie a été maintes fois pratiquée (Cooley, Whipple, Baty). Elle est constamment suivie, nous l'avons déjà notée, d'une crise érythroblastique avec augmentation des leucocytes, surtout des formes jeunes. Penberthy et Cooley, dans un mémoire des *Annals of Surgery*, estiment que cette intervention est utile en ce qu'elle soulage le malade, mais qu'elle ne combat pas efficacement la marche de l'anémie. Acuna à la Société de pédiatrie note sur 4 cas opérés, 2 décès et 2 survies 8 ans 1/2 et 5 ans 1/2 après l'interven-

tion. Baty considère que les résultats de la splénectomie si différents dans l'anémie de Cooley et l'ictère hémolytique familial, constituent un élément de diagnostic important entre les deux affections.

Dans son mémoire des *Annales de Médecine*, Caminopetros fait part d'une thérapeutique nouvelle dont il dit avoir retiré les meilleurs effets. Il s'agit de l'impaludation qui agirait efficacement sur le fonctionnement anormal et démesuré du système hémato-poïétique, fait constaté chez un anémique qui avait contracté le paludisme. Ce mode thérapeutique a été appliqué à 7 enfants avec des résultats heureux, semble-t-il, mais non encore contrôlés comme durables.

Anatomie pathologique.

SQUELETTE.

Crâne : La surface osseuse du crâne est rouge violacée. La couche corticale osseuse est extrêmement mince, indistincte même (Whipple), se laissant aisément couper au bistouri. Dans les cas graves, la moelle proliférant peut perforer la corticale, ce qui lui donne l'aspect de « tissu rongé par les mites » (Lehndorff). La voûte crânienne est très épaissie. La plus grande partie de l'os est faite d'une moelle rouge, spongieuse, dans laquelle on distingue les trabécules implantés à angle droit. Ces trabécules osseux, qui semblent bien être d'apparition secondaire, sont considérés comme remplaçant la moelle épuisée par de l'os neuf (Crawford et Williamson, Mandeville).

Les autres os plats comportent des altérations analogues, le sternum notamment et, surtout, le manubrium.

Les os longs des membres sont normaux quant à leur dimension, mais à la coupe la couche corticale est très amincie, laissant voir la moelle par places, comparable à une coquille d'œuf (Whipple). L'aspect est le même à la section des vertèbres, du maxillaire inférieur.

Les côtes sont souvent épaissies et déformées.

L'étude microscopique de la moelle osseuse montre une hyperplasie fort importante. Les cellules rouges nucléées sont en abondance avec beaucoup de cellules jeunes indifférenciées. Il y a de nombreux myélocytes et polynucléaires éosinophiles disposés en grappes, en amas. On voit également des mégacaryocytes. Çà et là on peut trouver de grandes cellules à noyaux vésiculés et protoplasmes finement granuleux. Whipple rapproche ces cellules de celles qui sont visibles dans la maladie de Gaucher. Le processus hyperplasique s'étend parfois jusque sous le périoste, aux côtes notamment et même au crâne, la table externe de l'os ayant littéralement disparu. Les trabécules osseuses sont assez minces, on n'y trouve pas d'hyperactivité des ostéoclastes ni de lésions inflammatoires du type de l'ostéomyélite. Au total, d'une façon générale, les signes d'hyperactivité médullaire sont remarquables. Il faut signaler que la coupe de la moelle dans le cas de Koch et Shapiro (obs. II) montre surtout des leucoblastes. Enfin,

il est fréquent de trouver des phagocytes contenant de nombreux grains de pigments donnant ou non une réaction positive au fer. Whipple se demande si ces pigments, comme ceux des autres organes d'ailleurs, sont la conséquence de la destruction sanguine ou ne sont pas en rapport avec une perturbation fondamentale du métabolisme des pigments.

RATE

Son poids est considérablement augmenté. Elle est de couleur rouge. La capsule est épaissie. Le tissu splénique est ferme à la coupe et rouge. Whipple et Bradford notent que les corpuscules de Malpighi sont anormalement petits. D'autres auteurs, au contraire, les considèrent comme nettement visibles. Le tissu fibreux est abondant dans tout l'organe. Les sinus sont limités par un endothélium bien développé dont les cellules contiennent un pigment jaune ne donnant pas de réaction positive au fer. Ces sinus sont quelquefois très importants et abondamment remplis de cellules sanguines. La pulpe splénique contient des cellules de divers types : cellules lymphoïdes et myéloïdes, myéloblastes et myélocytes, l'intensité de l'érythropoïèse est manifestée par la présence de nombreuses hématies nucléées à tous les stades de leur développement.

A l'encontre de ce qui précède, Whipple estime qu'il n'y a dans la rate qu'un faible témoignage de l'hyperactivité formatrice de globules rouges et

blancs. Les éléments de la pulpe splénique peuvent, selon lui, être considérés comme ayant filtré du sang circulant et ayant été captés passivement dans la pulpe. Il insiste également sur la présence de cellules phagocytaires riches en pigments.

Des rates surnuméraires de même constitution ont été trouvées dans quelques cas (Wollstein et Kreidel).

FOIE

Les foie est hypertrophié. A la coupe il est de couleur brun foncé, assez peu altéré en apparence. Il est nettement lobulé. Le centre des lobules est souvent le siège d'une dégénérescence graisseuse. Dans cet organe également on note la présence, en abondance, de pigments. Whipple remarque que ces pigments sont différents dans les cellules lobulaires et les cellules de Kupffer.

La pigmentation du foie et de la rate, sur laquelle Whipple insiste beaucoup, avait été signalée déjà par Cooley, Witwer et Lee.

La vésicule biliaire contient une bile pâle.

AUTRES ORGANES.

Le système nerveux central, les méninges, les ganglions sympathiques, ne sont pas lésés. L'hypophyse apparaît, en général, normale, quelquefois cependant plus petite.

Les ganglions lymphatiques peuvent être gros, mais leur structure est normale.

Les différentes glandes endocrines ne paraissent pas altérées dans leur aspect histologique. La surrénale a été trouvée petite, mais non altérée par Koch et Shapiro (obs. II) et par Whipple.

Les poumons, le cœur, les reins, le tube digestif, n'offrent pas de particularités intéressantes. Cependant, dans tous ces organes également, il peut exister une pigmentation importante.

Etiologie.

Le caractère racial de cette affection est reconnu par tous les auteurs. Décrite pour la première fois aux Etats-Unis, chaque fois qu'elle a été observée dans ce pays, il s'agissait d'enfants de race méditerranéenne : Italiens, Grecs ou Syriens. La même remarque vaut pour les cas constatés en Amérique du Sud. En Europe c'est essentiellement en Italie et en Grèce qu'on la rencontre. Les deux malades vus à Lyon par M. Pehu (obs. I) sont de parents sardes. Ce caractère racial est fort important, il n'a pas été infirmé jusqu'ici. Il justifie les appellations « d'anémie méditerranéenne » ou de « thalassanémie » (Whipple et Bradford) qui ont été données à la maladie. Signalons une constatation curieuse faite entre autres, par l'auteur américain, Williams. Il rapproche les images radiologiques des crânes des enfants atteints d'anémie érythroblastique, de l'aspect ostéoporotique retrouvé au cours de recherches paléontologiques sur les crânes de certaines races disparues (au Pérou, au Mexique).

Certains ont tiré de ce rapprochement des conclusions quant à la cause de la disparition desdites races.

L'anémie de Cooley est, d'autre part, une affection familiale. A propos d'un cas publié, les auteurs notent souvent qu'un ou plusieurs membres de la même famille sont morts d'anémie. Dans l'observation I, les deux enfants sont atteints. D'autre part, puisque le début se fait si tôt dans l'enfance, on peut bien admettre que la maladie est congénitale. Le caractère familial s'expliquerait par un défaut congénital du système hématopoïétique. Cooley note qu'on ne peut guère parler d'hérédité vraie puisque le plus souvent les malades meurent tôt avant la puberté. Il faut donc envisager l'existence de porteurs en apparence sains de l'affection et susceptibles de la transmettre. Caminopetros croit pouvoir les identifier par l'étude de la résistance globulaire des sujets appartenant aux familles où il existe des anémies érythroblastiques.

Si la notion de maladie raciale et familiale est admise, on n'en a pas moins recherché d'autres facteurs étiologiques. La syphilis, la tuberculose sont nettement écartées par tous les auteurs. Le paludisme a souvent été invoqué. Deux auteurs grecs en particulier, Choremis et Spiliopulos lui font jouer un grand rôle. Pour eux, l'anémie de Cooley n'est pas une infection indépendante, c'est un syndrome d'anémie avec signes de régénération que caractérisent l'érythroblastose et les altérations de la moelle osseuse. Le paludisme chronique peut, selon eux, être responsable

d'un tel syndrome. Cette manière de voir est formellement combattue par Caminopetros. Pour lui, comme pour presque tous les auteurs, il peut y avoir coïncidence entre paludisme et anémie érythroblastique, mais non relation de cause à effet.

A côté de l'étiologie de la maladie elle-même, il convient d'envisager la pathogénie des déformations osseuses. Cooley les rapporte à l'hyperplasie de la moelle. Cette hyperplasie, généralisée à tout le squelette, serait à même de déterminer l'ostéoporose, l'amincissement de la corticale. Caminopetros considère également que les « déformations osseuses de la face et du crâne, leur localisation variable d'un malade à l'autre, sont des faits pathologiques et résultent de la maladie elle-même ». Il a étudié les caractères anthropologiques de la race mongole, les cas possibles de mélange de races mongoliques chez les grecs et écarte résolument l'étiologie raciale du faciès dans l'anémie érythroblastique.

Whipple et Bradford envisagent les faits différemment. Il leur paraît impossible qu'une simple hyperplasie de la moelle entraîne de telles déformations. A l'appui de leur thèse ils notent que les autres anémies avec hyperplasie, les anémies expérimentales, ne donnent jamais lieu à des faits de ce genre. Leur opinion quant à la pathogénie est la suivante : « Les déformations osseuses nous suggèrent l'idée d'un trouble du métabolisme de nature fondamentale tel que le scorbut ou l'acromégalie, plus qu'une réaction

adaptive à l'hyperplasie de la moelle. On peut penser que ces anomalies sont dues à un défaut congénital, qu'une telle perturbation puisse être corrigée quand seront connus des facteurs jusqu'ici ignorés ».

Selon Lehndorff, la prolifération de la moelle est insuffisante à expliquer les déformations du crâne et de la face. D'autre part, il constate bien que l'érythropoïèse est intense, mais la présence en nombre d'érythroblastes dans le sang ne lui semble pas constituer un signe de régénération. Il fait remarquer qu'en dépit de la production importante d'érythroblastes, l'anémie s'aggrave. Il pense qu'il faut voir les érythroblastes comme des cellules anormales, que, du fait d'une vraie mutation des organes hémapoïétiques, il y a altération fondamentale de l'érythropoïèse.

Beaucoup d'auteurs et, en particulier, Lehndorff, Feingold et Case, Caffey, font le rapprochement entre ces déformations osseuses et celles qui existent dans l'anémie à cellules falciformes et surtout dans l'ictère hémolytique congénital. Ce rapprochement est également fait par MM. Péhu, Cathala, Debré, nous y reviendrons.

Du point de vue pathogénique, un problème se pose encore, c'est celui du retard de la croissance. La chronicité de l'anémie est certainement à même de jouer un rôle, mais d'autres facteurs ne peuvent-ils être invoqués tel : un facteur endocrinien ?

Telles sont au total les caractéristiques de l'anémie

érythroblastique individualisée par Cooley. Elle se définit essentiellement par ces points :

L'anémie, intense avec érythroblastose,
L'hépto-splénomégalie,
L'apparition familiale et raciale,
Le faciès mongoloïde,
Les altérations osseuses.

Notons que ces deux derniers caractères sont des plus importants pour individualiser l'anémie de Cooley, la distinguer des autres anémies spléniques de l'enfance et, en particulier, de celle de Von Jaksch. Mais il est intéressant de remarquer que ces mêmes altérations osseuses peuvent être retrouvées, quoique moins fréquemment, dans d'autres affections qui rentrent, elles aussi, dans le groupe des anémies hémolytiques : l'anémie à cellules falciformes, l'ictère hémolytique congénital.

II

ANÉMIE A CELLULES FALCIFORMES

L'anémie à cellules falciformes (sickle-cell anemia) a été décrite pour la première fois comme une entité clinique par Herrick en 1910. Cependant il faut noter que, en 1904, Dresbach avait par hasard reconnu chez un sujet de race noire la présence de globules rouges en forme de faux, sans d'ailleurs que le sujet n'ait le moindre symptôme d'anémie. Ceci nous permet de remarquer d'emblée que la présence d'hématies falciformes dans le sang ne va pas forcément de pair avec des manifestations pathologiques.

Depuis la description de Herrick on trouve sur ce sujet de nombreuses publications. Anderson et Ware notent qu'avant 1932 plus de 40 cas d'anémie évolutive avec cellules falciformes avaient été publiés. Ces cas concernaient tous des sujets de race noire vivant aux Etats-Unis. Depuis cette époque, d'autres observations sont parues en nombre non seulement en Amérique du Nord, mais en Amérique du Sud et même, en Europe.

Description clinique.

L'affection frappe en général les nègres, indifféremment de l'un et l'autre sexe. Elle débute entre 1 et 15 ans. Les premiers symptômes en sont la fatigue, la dyspnée, les douleurs abdominales, quelquefois les douleurs articulaires avec fièvre. Lorsque le tableau clinique est constitué, on remarque les signes suivants : les sclérotiques sont de couleur jaune-verdâtre ; l'enfant est habituellement petit, hypotrophique ; les organes génitaux restent infantiles à la puberté ; le foie est gros. La rate présente des particularités assez curieuses ; elle est grosse au début de la maladie, par la suite, au contraire, elle est petite. Anderson et Ware, faisant une statistique sur 47 cas dont 5 personnels, notent que l'âge moyen des malades ayant splénomégalie est 5 ans, alors qu'il est de 16 ans pour ceux dont la rate n'est pas appréciable. Par ailleurs, les ganglions axillaires et cervicaux sont souvent gros ; le cœur est augmenté de volume, on y perçoit des souffles anorganiques, mais les lésions organiques du cœur ne sont pas rares dans ce syndrome. A un stade avancé, les ulcères de jambe sont fréquents.

L'examen du sang montre en premier lieu l'anémie. Le nombre moyen des globules rouges est 2.000.000, 2.500.000. Le taux de l'hémoglobine s'abaisse à 40, 50 %. Généralement on voit des hématies nucléées ; quant aux hématies réticulées, le pourcentage est de 10 à 15 %.

L'élément le plus caractéristique c'est la cellule falciforme (sickle cell). Sur les étalements ordinaires de sang ces cellules sont en petit nombre : 4 ou 5 %. Par la méthode de l'examen en chambre humide, on peut au bout de six à vingt-quatre heures, en voir plus de 50 % des hématies.

En ce qui concerne la formule blanche, il y a une leucocytose modérée à 12, 15.000 avec prédominance de polynucléaires.

La résistance globulaire est dans la plupart des cas augmentée.

La réaction de Van den Bergh est le plus souvent positive indirecte. Il y a de l'urobiline dans les urines. Le nombre des plaquettes sanguines est augmenté.

Evolution.

Cette maladie est grave mais évolue, en général, lentement. Il est rare que les malades dépassent la trentième année. Des complications pulmonaires surajoutées, la défaillance cardiaque, peuvent être les manifestations terminales. La thérapeutique (opothérapie, transfusion, splénectomie) ne semble pas donner de résultats remarquables. La splénectomie ne modifie pas la tendance falciforme des hématies (Landon).

Les déformations osseuses.

Des déformations osseuses ont été retrouvées chez un certain nombre de malades atteints d'anémie à

cellules falciformes. Il faut citer, en particulier, les observations de Moore, Diggs et Ching, Graham, Harden, Grinnan, Leitch, des Cubains : Cabrera-Calderon, Labourdette-Scull, Prado Vargas (cités par M. Comby).

Ces déformations osseuses, lorsqu'elles existent, ressemblent de très près à celles de l'anémie de Cooley. Il y a épaissement de la voûte crânienne (frontal, pariétaux, occipital), amincissement de la table interne, table externe à peine visible. Quelquefois on remarque au crâne des trabécules donnant l'aspect de crâne en brosse. Le développement du crâne se fait en hauteur. L'aspect ostéoporotique se retrouve souvent sur les autres os plats et sur les os longs. Selon Grinnan l'atteinte des os longs est plus rare que dans l'anémie érythroblastique.

Anatomie pathologique.

Au point de vue osseux : amincissement cortical, hyperplasie de la moelle, moelle rouge striée de trabécules osseux. Microscopiquement on y trouve des cellules rouges nucléées et des hématies falciformes.

A la coupe de la rate : congestion de la pulpe splénique, dilatation des capillaires, faisant place secondairement à la fibrose avec atrophie.

Le foie est gros et congestif avec cellules de Kupffer proéminentes. Dans les sinus du foie et de la rate on peut voir des hématies falciformes (Anderson, Ware).

Le cœur est hypertrophié.

Le dépôt de pigments est fréquent dans le foie, la rate, la moelle osseuse, les reins, les ganglions.

Notons encore que Hahn et Gillespie ont obtenu du streptocoque en ensemençant le tissu splénique après splénectomie. La présence de streptocoques avait été déjà remarquée dans la rate par Graham lors d'une autopsie.

Etiologie.

En premier lieu, il faut noter le caractère racial de cette anémie puisqu'elle frappe exclusivement les nègres. Mais, néanmoins, d'autres cas ont été signalés dans d'autres races : chez un arabe (Archibald), chez un Italien (Castana), chez deux immigrés d'ascendance italienne (Clarke), chez deux enfants nord-américains (Cooke et Keller), chez un Grec (Cooley et Lee), chez un Américain (Rosenfeld et Pincus). Ces deux derniers auteurs estiment que dans les cas de la race blanche on peut difficilement être sûr qu'il n'y a pas eu dans les ascendants immixtion d'un individu de race noire qui aurait transmis le caractère falciforme. Cependant en ce qui concerne l'enfant américain qu'ils ont observé, les cinq générations antérieures leur paraissent absolument pures.

En second lieu, cette affection présente souvent le caractère familial. Beaucoup d'observations ont trait à deux ou plusieurs sujets de la même famille. D'autre part, en présence d'une anémie de ce type, la plupart des auteurs ont étudié le sang des frères et sœurs,

des ascendants. La présence d'hématies falciformes est ainsi retrouvée chez des personnes en parfaite santé. Notons entre autres les cas de Huck, de Sydenstricker, de Wallace. Il existe donc des porteurs sains d'hématies falciformes. Selon Huck, ce caractère des globules rouges se comporte comme un caractère dominant et se transmet selon les lois mendéliennes. Les auteurs américains qualifient de « Sicklemia » la présence de globules rouges en faux chez des sujets sains, opposant ce terme à la maladie : « Sickle cell anemia. » Hahn et Gillespie donnent aux hématies falciformes le nom de « drépanocytes » et proposent les termes « drépanocytémie et drépanocytic anemia ».

Le caractère familial et racial est ce que l'on peut retenir de plus certain dans l'étiologie de cette anémie. Les infections telles que la syphilis, la tuberculose, ne semblent y avoir aucune part, pas plus que les parasitoses. Notons cependant la découverte de streptocoques chez des malades porteurs de cette anémie, comme nous l'avons déjà signalé (Graham, Hahn et Gillespie). Peut-être y a-t-il là un rôle provocateur de l'infection.

Pathogénie.

La pathogénie de l'anémie à cellules falciformes a fait l'objet de nombreuses études.

Cooley et Lee ont vu des hématies nucléées de type falciforme et concluent à la transformation très précoce des globules rouges. Anderson et Ware consi-

dèrent que prenant le type falciforme dans le foie, la rate, la moelle osseuse, les érythrocytes sont phagocytés dans le sang où ils se comportent comme des corps étrangers. Ce fait entraîne une hyperactivité compensatrice de la moelle osseuse. Il s'établit ainsi un véritable cercle vicieux, la moelle travaillant activement à former des cellules qui deviennent aussitôt falciformes et sont alors phagocytées. Ceci se produit jusqu'au jour où la moelle fatiguée ralentit son action, ce qui amène l'aggravation rapide de la maladie. Cette sorte d'excitation du système hématopoïétique est responsable de l'augmentation du foie et de la rate. Lorsque le « stimulus » cesse, la rate s'atrophie, le foie reste gros car, organe à fonctions multiples, il est moins réceptif à une perturbation du système hématopoïétique. Cette interprétation des faits est celle qui est donnée par Anderson et Ware.

Le mécanisme de formation des cellules falciformes a été diversement interprété. Huck y voit une propriété des cellules elles-mêmes puisque les hématies des malades peuvent, selon lui, subir la transformation dans le sérum physiologique, alors que le sérum des malades ne modifie pas les globules rouges des sujets sains. Graham, au contraire, fait intervenir les propriétés physico-chimiques du sérum. Hahn et Gillespie étudient le comportement des hématies des malades en présence des gaz (oxygène, oxyde de carbone), il remarque que la privation d'oxygène leur fait prendre le type falciforme.

Au total : cette anémie présente bien des points particuliers, et, notamment, son caractère racial, le type particulier des globules rouges. Elle prend place dans le groupe des anémies hémolytiques constitutionnelles dont elle possède certains tests tels : l'hyperbilirubinémie, les hématies réticulées. Les déformations osseuses qu'on peut y rencontrer se rapprochent de celles de l'anémie érythroblastique. Elles sont, toutefois, moins fréquentes et moins importantes ; leur interprétation pathogénique peut donner lieu aux mêmes discussions. Beaucoup les considèrent comme liées à l'hyperactivité de la moelle, leur moindre importance tenant au caractère moins marqué de l'hyperplasie médullaire.

III

ICTÈRE HÉMOLYTIQUE CONGÉNITAL

La connaissance première de cette maladie remonte à Hayem qui reconnaît une maladie spéciale avec ictère et grosse rate. Par la suite, les travaux de Minkowski, ceux de Chauffard et ses collaborateurs, ceux de Gilbert et ses élèves, permettent d'isoler cette affection et d'en définir les caractères, à savoir : maladie congénitale avec ictère, splénomégalie, signes d'hémolyse. Puis, à l'ictère hémolytique congénital Widal et ses élèves ajoutent l'ictère hémolytique acquis. Depuis lors, la maladie a été bien étudiée tant en France qu'à l'étranger. Autour de l'ictère et de l'anémie, les auteurs allemands principalement ont groupé de nombreuses manifestations, manifestations osseuses et tares constitutionnelles diverses. Dans un important mémoire, paru en 1936, MM. Debré, Lamy, Sée et Mme Schrameck, substituent au terme d'ictère hémolytique le terme plus large de « maladie hémolytique ».

Description clinique.

Transmis héréditairement, l'ictère hémolytique congénital existe dès la naissance, mais il n'est, en général, reconnu que plus tard, soit au cours des premiers

mois, soit au cours des premières années (obs. III) soit même à l'adolescence ou à l'âge adulte. Plus souvent que l'ictère, c'est la pâleur des malades qui constitue le signe révélateur, mais ce peuvent être également les crises douloureuses spléniques ou vésiculaires. Enfin, dans nombre de cas, la maladie peut être reconnue à l'occasion d'un examen systématique que justifient des faits analogues chez d'autres sujets de la même famille.

La symptomatologie de l'affection est faite essentiellement d'*ictère*, d'*anémie*, de poussées fébriles, de *splénomégalie*.

L'*ictère* est bien différent des ictères infectieux, des ictères chroniques par rétention. C'est un ictère pâle colorant faiblement les téguments et les muqueuses. Il est variable, subit des recrudescences lors des poussées de déglobulisation. Il est augmenté par la fatigue, les infections intercurrentes. C'est un ictère acholurique. Il y a de l'urobiline dans les urines, mais ni sels ni pigments biliaires. Les selles ne sont pas décolorées, il peut même y avoir augmentation de la stercobiline en rapport avec les poussées d'ictère. L'augmentation de la bilirubine dans le sang constitue, selon M. Debré, le meilleur témoin de l'hémolyse. Elle peut être appréciée à l'aide de la réaction de Hymans Van den Bergh qui donne une réponse positive indirecte. Les chiffres de 30 à 100 mgr. par litre ont été retrouvés par M. Debré dans tous ses cas en dosant selon le procédé de M. Chabrol. Le cholestérol sanguin est en général abaissé.

L'*anémie* est un signe fort important. La décoloration de la peau et des muqueuses en est le témoin habituel. Cette pâleur s'allie à la teinte faiblement ictérique des téguments. L'anémie peut s'accompagner de dyspnée, de palpitations, de souffles précordiaux. Elle n'est pas très accentuée mais constitue un symptôme plus constant que l'ictère qui, chez l'enfant surtout, fait souvent défaut. Le nombre de globules rouges se situe entre 3 et 4.000.000 avec baisse parallèle du taux de l'hémoglobine. Ce nombre est d'ailleurs variable dans le cours de la maladie, il existe un état remarquable d'instabilité sanguine avec alternance des poussées de déglobulisation et de reglobulisation. La plupart des auteurs insistent sur la morphologie particulière des hématies. La microcytose est un fait bien connu frappant la majorité des globules rouges. Noegeli considère que la diminution du diamètre est dû à une modification de forme, le globule rouge devenant un sphérocyte et conservant un volume normal. Gansslen voit un rapport entre la réduction du diamètre des hématies et leur résistance aux solutions hypertoniques, la résistance étant d'autant plus diminuée que le globule est plus petit. Ce même auteur insiste beaucoup sur l'anisocytose et regarde l'anisomicrocytose comme un test de grande valeur.

A l'examen des lames de sang, on note parfois la présence de quelques hématies nucléées et myélocytes.

En ce qui concerne les globules blancs, leur

nombre augmente à l'occasion des crises de déglobulisation.

L'étude de la moelle osseuse, par ponction sternale en particulier, témoigne d'une proportion importante d'hématies nucléées. C'est là le signe d'une hyperactivité médullaire assez caractéristique de la maladie hémolytique (M. Debré).

La diminution de la résistance globulaire est un fait reconnu depuis Chauffard. L'hémolyse qui débute normalement aux solutions salines à 4,6 p. 1.000, pourrait être complète à 3, 6, peut débuter beaucoup plus tôt (à plus de 7 p. 1.000 dans l'obs. III). M. Debré, dans tous les cas qu'il a étudiés, note que ce test est souvent un peu net et que son absence ne permet pas de rejeter le diagnostic.

La proportion des réticulocytes mise en évidence par la coloration vitale est toujours élevée, atteignant et dépassant 10 %.

La splénomégalie est constante mais son importance est variable. La rate peut ne dépasser que légèrement le rebord costal, mais elle peut aussi être très grosse et constituer véritablement une tumeur abdominale (obs. III). La rate est lisse mais souvent un peu douloureuse au palper. Elle est quelquefois douloureuse spontanément (obs. III). Elle augmente de volume à l'occasion des poussées de reglobulisation.

Le foie est de dimensions normales ou un peu augmenté. Des crises douloureuses vésiculaires dues à la formation des calculs s'observent avec une plus

ou moins grande fréquence. Elles existent dans l'observation III.

Les adénopathies se voient parfois. M. Debré les a notées sur quatre de ses malades sous la forme de ganglions petits, durs, réguliers, indolores, localisés aux régions carotidienne, axillaire, inguinale.

La fièvre est un signe important mais inconstant. Les accès fébriles intermittents surviennent souvent lors des poussées de déglobulisation.

Telle est la symptomatologie de l'ictère hémolytique congénital type Minkowski, Chauffard. Son évolution constitue encore un élément important du tableau clinique, elle est éminemment chronique mais entrecoupée de crises paroxystiques. Ces crises surviennent à des intervalles très inégaux ; elles sont marquées par la déglobulisation intense avec fièvre et accroissement de la spénomégalie. Elles cèdent habituellement en quelques jours et l'amélioration est très rapide. Nous avons déjà signalé la possibilité de crises douloureuses vésiculaires témoin d'une lithiase surajoutée qui peut avoir ses complications propres. Il faut signaler l'éventualité rare de la défaillance cardiaque.

Au total, s'il semble que dans bien des cas l'ictère hémolytique soit assez léger pour paraître bénin, il n'en est pas moins vrai qu'il est souvent une maladie grave. Il est alors justiciable d'une intervention chirurgicale qui n'est pas sans risques : c'est la splénectomie dont on peut dire qu'elle est la seule thérapeutique vraiment efficace. La splénectomie est suivie en

règle de leucocytose et d'apparition d'érythrocytes jeunes, mais elle laisse souvent persister certaines modifications sanguines telles la microcytose.

Nous ne ferons que rappeler les discussions pathogéniques qui se posent à propos de l'ictère hémolytique. L'hémolyse est-elle le fait de l'hyperfonctionnement de la rate ? est-elle la conséquence d'une fragilité spéciale des globules rouges, une sorte de malformation congénitale de la moelle osseuse étant responsable de la production de ces globules rouges anormaux ? Quoi qu'il en soit, la destruction des globules rouges est un fait acquis. Elle est compensée par l'érythropoïèse intense dont témoignent le myélogramme, les coupes osseuses anatomo-pathologiques. Des foyers d'hématopoïèse extra-médullaire ont été retrouvés surtout dans la région prévertébrale au cours d'un certain nombre d'autopsies (Bamatter, Jordan, Brannan).

Déformations osseuses et malformations diverses.

Après cette étude d'ensemble de l'ictère hémolytique, nous allons envisager maintenant les déformations osseuses et les troubles dystrophiques qui l'accompagnent dans nombre de cas. Cette étude est exposée dans le mémoire de M. Debré et ses collaborateurs. Elle prend une place particulièrement importante dans certains travaux étrangers. Citons ceux de

Gansslen, Gunther, Hansen et Klein, Morawitz, Nøgeli, Bamatter, Feingold et Case.

Les auteurs allemands sous le terme « constitution hémolytique » envisagent un grand nombre de faits. L'ictère hémolytique est toujours considéré par Gansslen comme une maladie constitutionnelle. Il nie l'existence d'ictère hémolytique acquis et considère qu'il peut s'agir, tout au plus, d'un réveil des symptômes chez un sujet porteur de « constitution hémolytique » à l'occasion de causes diverses, tels les traumatismes ou les maladies infectieuses. De ses observations portant sur l'ensemble d'une famille, en remontant aussi loin que possible dans l'ascendance, il tire un certain nombre de conclusions. Il note en premier lieu qu'à côté de la forme type (Minkowski, Chauffard) il y a des formes atténuées : formes sans ictère mais avec anémie, formes sans anémie, formes sans anémie ni ictère avec splénomégalie. Il signale même un fait, en apparence paradoxal, à savoir, la possibilité de polyglobulie lorsque la moelle osseuse va au delà de sa fonction réparatrice.

Mais, surtout, dans les familles ainsi étudiées, les auteurs (Gansslen, Zipperlen, Schuz, Hansen et Klein) ont noté la fréquence de malformations diverses tant chez les sujets anémiques que chez les sujets en apparence sains.

La morphologie spéciale du crâne affectant le type *de crâne en tour* (Turmschadel) constitue une des plus importantes. Gansslen affirme l'avoir retrouvée dans 60 % de ses cas. Cette morphologie est caractérisée

par l'augmentation du diamètre vertical du crâne par rapport au diamètre transversal ou antéro-postérieur. Gunther considère que le contour circulaire est toujours diminué et qu'au contraire la hauteur de la calotte est toujours augmentée :

Il admet deux types de déformations :

le crâne conique : oxycranie ;

le crâne cylindrique : turricranie.

Mikulowski décrit dans l'ictère hémolytique : l'oxycéphalie.

La déformation du crâne ainsi caractérisée est attribuée à l'hypoplasie de la base (Greig), avec ossification précoce de la suture coronaire et développement compensateur de la voûte (Gunther). Les radios du crâne de profil confirment ces modifications de la base. Il y a dépression de la base du crâne, abaissement de la selle turcique et du sphénoïde, réduction du sinus sphénoïdal. D'autres dystrophies du squelette cranio-facial s'associent à celles-ci et, en particulier : la rétraction et l'aplatissement de la racine du nez résultant de l'ossification précoce de la base (Gansslen) ; la diminution de profondeur de la cavité orbitaire du fait du raccourcissement du plat orbitaire du frontal et l'empiètement du sphénoïde, cette anomalie ayant pour conséquence l'exophtalmie. Il faut y ajouter la forme ogivale de la voûte palatine avec implantation défectueuse des dents, le prognathisme du maxillaire inférieur.

A côté du « turmschadel » bien d'autres difformités

sont signalées, et ce, surtout par les auteurs allemands. Le retard de la dentition, l'épicanthus, le strabisme, sont notés par Hansen et Klein. M. Debré et ses collaborateurs ont recherché les complications oculaires. Ils ont remarqué chez une malade, une taie blanchâtre de la cornée en bande horizontale, taie dont ils pensent qu'elle est due à la présence même de cristaux dans l'épaisseur de la cornée. Hansen et Klein signalent, en outre, la disposition tortueuse des vaisseaux de la rétine, une membrane pupillaire persistante. Gansslen énumère : la déformation du pavillon de l'oreille, la brachydactylie, la polydactylie, la laxité des ligaments articulaires, les manifestations cutanées (psoriasis, vitiligo, nævi, ulcères chroniques des jambes). La présence de déformations linguinales chez deux enfants atteints d'ictère hémolytique, a été notée par M. Debré (obs. IV).

Au total, si l'on s'en réfère aux travaux allemands, il y a tout un groupe de dystrophies et de malformations qui peuvent se rencontrer chez les sujets atteints d'ictère hémolytique ou même chez les membres de leur famille dépourvus de tout stigmate sanguin. Gansslen en tire des conclusions formelles quant au caractère constitutionnel et de l'anémie et des dystrophies.

Revenons sur les déformations craniennes. Le crâne en tour associé à l'ictère hémolytique a été signalé en France pour la première fois, par M. Cathala, dans une observation que nous reproduisons (obs. V). Depuis, il a été vu, en particulier, par M. Debré, à

qui nous empruntons une observation (obs. IV). Dans ces publications, outre la description morphologique, on trouve une étude radiologique. L'observation V ne comporte pas de modifications radiologiques notables si ce n'est un certain degré d'amincissement de la voûte. Dans l'observation IV par contre, les clichés montrent un épaissement osseux considérable atteignant surtout le frontal et les pariétaux, respectant l'occipital et les temporaux. Cet épaissement est dense et semble constitué, par une disposition rayonnante du calcium. C'est un aspect très analogue que nous retrouvons chez la malade dont nous devons l'observation à M. Moreau (obs. III). Voici donc des altérations très considérables et qui demanderont une interprétation.

Par ailleurs, nombre d'auteurs et, en particulier, les auteurs américains, étudiant les manifestations osseuses de l'ictère hémolytique, les rangent nettement à côté de celles de l'anémie érythroblastique. Ils les décrivent comme étant les mêmes, à savoir : épaissement des os de la voûte du crâne, porosité accrue, voire même aspect en « poils de brosse ». Ils insistent sur ce qu'elles sont moins importantes en général et surtout moins fréquentes. Ils attirent l'attention sur ce que les altérations des os longs peuvent exister également consistant en : élargissement de la substance médullaire avec trabéculations irrégulières, amincissement de la corticale. Ces faits sont relatés par Cooley, par Feingold et Case, par Friedmann, par Snelling et Brown, par Caffey, par Vogt et Diamond, par

Lehndorff et, récemment, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par M. Acuna Mamerto.

Interprétation de ces faits.

Une première interprétation est celle de Gansslen et ses collaborateurs. Ils considèrent qu'à côté de l'ictère hémolytique, maladie constitutionnelle, peuvent exister de nombreuses malformations également constitutionnelles. L'ensemble de ces troubles leur permet de parler d'une véritable « constitution hémolytique ». Gansslen dit en propres termes que l'ictère hémolytique est un chaînon de la chaîne des insuffisances constitutionnelles congénitales. C'est à ce titre qu'il considère le « turmschadel ». Le crâne en tour se présente alors comme une dystrophie congénitale souvent associée à l'anémie hémolytique, mais indépendante d'elle, se rencontrant fréquemment en dehors d'elle, comme le montrent les études anthropologiques très complètes de Gunther, de Greig, et susceptible d'être rapprochée de manifestations comme l'acrocéphalo-syndactylie ou même la maladie de Grouzon.

Une autre interprétation des déformations osseuses de l'ictère hémolytique congénital consiste à les considérer comme secondaires à l'anémie. Elles seraient le fait de l'hyperactivité de moelle qui travaille à compenser la destruction des globules rouges d'où, évidemment, augmentation de la substance médullaire, épaississement des os (ceux de la voûte crânienne en particulier) avec porosité accrue. Ce pro-

cessus est le même que celui qui expliquerait les lésions osseuses de l'anémie érythroblastique et de l'anémie à cellules falciformes. Cooley défend cette façon de voir et justifie la moins grande fréquence des aspects osseux anormaux dans l'ictère hémolytique et l'anémie à cellules falciformes par l'activité moindre de la fonction médullaire. Notre Maître M. Cathala et M. Debré acceptent ce point de vue. Une confirmation importante en est donnée par la constatation éventuelle d'un aspect voisin sur les os autres que ceux du crâne. Ceci n'existe pas dans les observations que nous reproduisons, mais est signalé souvent, en particulier, dans la communication faite à la Société Médicale des Hôpitaux par M. Acuna Mamerto.

Ces deux interprétations des altérations osseuses semblent assez différentes et surtout paraissent avoir trait à des faits bien distincts. Effectivement, il semble y avoir d'une part, le crâne en tour, l'oxycéphalie, modification de la forme du crâne sans altérations nécessairement associée de la texture des os ; et, d'autre part, le changement de l'aspect du crâne lié à un épaississement des os. Dans le deuxième cas, on peut admettre que les déformations sont la conséquence directe de l'anémie par voie d'hyperactivité médullaire. Dans le premier cas, il est une tendance, c'est celle de Gansslen qui consiste à considérer le crâne en tour comme une dystrophie constitutionnelle, d'autant plus qu'elle est souvent associée à d'autres malformations. Mais on doit se demander si

la déformation oxycéphalique ne peut être en rapport direct avec l'hémopathie : L'hypervascularisation, déjà invoquée par Gunther, aboutirait à la synostose précoce des sutures et, de ce fait, au développement en hauteur de la boîte crânienne. Cette interprétation est proposée par M. Debré à propos de l'observation IV, elle reçoit une confirmation dans ce fait qu'aucune suture n'est visible chez ces enfants de 5 ans. M. Debré remarque d'ailleurs qu'il ne s'agit pas d'oxycéphalie vraie puisqu'on ne trouve pas l'affaissement de la base du crâne qui la caractérise habituellement. Il est donc possible, de la sorte, d'expliquer la co-existence et de l'épaississement de la voûte et du crâne en tour, et de mettre ces deux modifications en relation avec l'affection sanguine.

Il n'en reste pas moins que l'oxycéphalie ne saurait toujours être considérée de la sorte. Son existence possible indépendamment de toute anémie, l'association éventuelle à d'autres dystrophies (qu'on ne trouve pas dans les observations reproduites ici) permettent de reconnaître que le facteur constitutionnel explique seul un certain nombre de faits.

Un problème pathogénique se pose encore à propos de l'ictère hémolytique, c'est celui des troubles de la croissance, du retard du développement qui y sont fréquemment observés. Le malade de l'observation V les présente. Celle de l'observation III a eu un retard de l'apparition de la puberté. Ces troubles du développement étaient déjà signalés par Hayem. Pour les expliquer on est tenté d'invoquer divers facteurs :

facteur constitutionnel, insuffisance endocrinienne. M. Debré se demande si la morphologie spéciale et l'infiltration tissulaire de certains de ses sujets ne sont pas justifiées par une perturbation du métabolisme de l'eau.

En résumé, au cours de l'ictère hémolytique congénital, on peut observer des déformations osseuses importantes. Elles ne semblent pas très fréquentes. Elles sont intéressantes à cause du problème pathogénique qu'elles soulèvent. Elles constituent à côté des stigmates hématologiques un lien de parenté de la maladie avec l'anémie érythroblastique et l'anémie à cellules falciformes, toutes deux également congénitales et hémolytiques. La discussion s'est même engagée au sujet de l'autonomie de l'anémie érythroblastique. Actuellement, cette autonomie est généralement reconnue, elle est formellement affirmée par les auteurs qui ont pu rassembler un nombre important de cas.

CHAPITRE IV

Problèmes diagnostics et étiologiques.

Peut-on considérer que les déformations osseuses des anémies hémolytiques nettement caractérisées résument toute la question, il ne le semble pas. Un certain nombre de faits nous restent à envisager. L'examen de trois observations nous y aidera.

*
* *

Voici en premier lieu une observation publiée par M. Cathala et Mlle F. Morel.

Observation VI

Anémie grave, hypersplénomégaly et dystrophie crânienne.

Guérison après extraction d'un fécalome rectal, par M. J. CATHALA et Mlle P. MOREL (*Le Nourrisson*, mai 1938, p. 147).

G... Henri, 2 ans 8 mois entre, le 3 août 1936 à la clinique médicale des enfants, pour anémie.

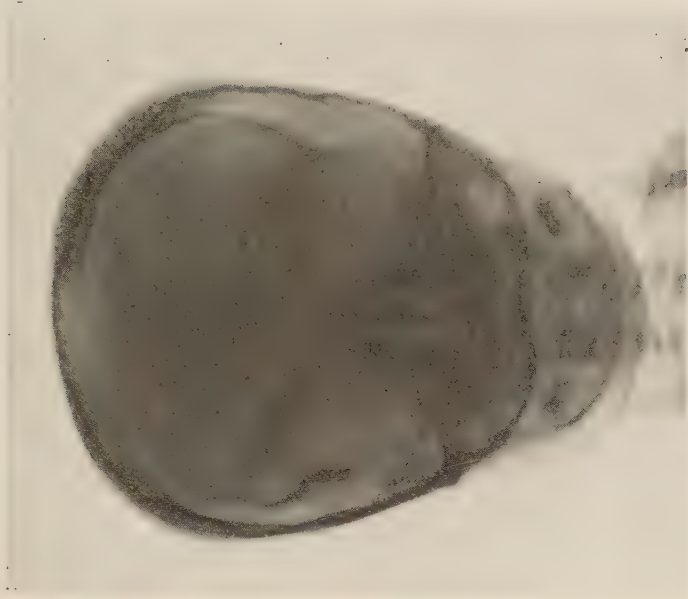
Antécédents personnels : Naissance prématurée à 7 mois, accouchement normal, on ignore le poids de naissance.

Nourri au sein pendant quelques jours seulement. Allaitement artificiel, lait de vache, puis lait Nestlé ; à un an, régime varié, pâtes, purée, jus de viande, n'a jamais reçu de jus de fruit. A toujours été pâle, anorexique. Depuis longtemps souffre par périodes de crise de constipation opiniâtre avec fièvre. En avril 1936, un médecin constate une splénomégalie et une anémie sévère au-dessous de 2.000.000 de globules avec 30 % d'hémoglobine. L'échec des traitements par hépatrol, ultra-violets, sulfarsénol, institué bien que les trois réactions de Bordet-Wassermann, Hecht et Meinicke soient négatives, détermine l'envoi à l'hôpital.

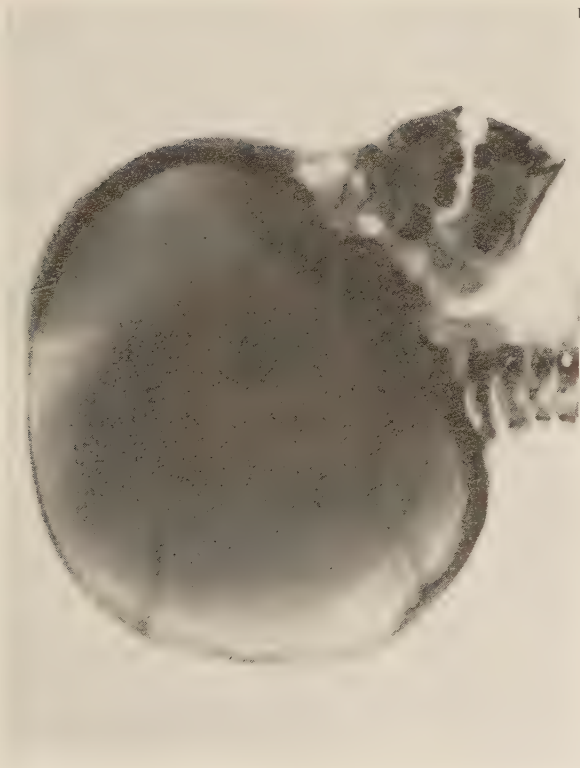
Antécédents familiaux : Père et mère sont français, celui-ci originaire de la Franche-Comté, celle-là de l'Aveyron, on retrouve aucun ascendant d'origine italienne ou espagnole. Le père a passé deux ans en Tunisie, pour son service militaire et n'y a pas été malade. Depuis lors aucun membre de la famille n'a été dans les pays méditerranéens.

La mère a fait cinq grossesses : Premier enfant mort-né ; deuxième, avortement ; troisième, fille de 8 ans bien portante ; quatrième, fille de 5 ans, née à terme. Examinée le 21 août, elle est entièrement normale, à noter cependant que le front est haut et bombé ; cinquième, notre petit malade.

Examen à l'entrée le 3 août 1936 : Enfant chétif, poids 9 kgr. 200, taille 0 m. 80. Température 38°4. Très pâle. Anorexie très prononcée. Crâne volumineux, front très haut avec forte saillie des bosses frontales. Abdomen très augmenté de volume. Foie déborde le rebord costal de 2 cm. Rate remplit tout l'hypochondre, la moitié gauche de l'abdomen ; son pôle antéro-inférieur au-dessous de l'ombilic dépasse de 3 cm. la ligne médiane ; son bord antérieur tranchant, crénelé, est très nettement palpable.



OBS. VIII



OBS. VII

Micropolyadénopathie cervicale, axillaire inguinale. Reste de l'examen entièrement normal, sauf un rachitisme léger et une très forte hypotonie musculaire. Selles normales, urines, ni sucre ni albumine. Cuti-réaction négative. Bordet-Wassermann, Hecht et Kahn négatifs.

Examen du sang (1) : hémoglobine 20 % ; hématies 2 millions 500.000 ; leucocytes 5.700 ; polynucléaires neutrophiles 46 % ; éosinophiles 2 % ; mononucléaires : grands 2 %, moyens 25 % ; lymphocytes 20 % ; F. de transition 4 % ; myélocytes neutrophiles 1 % ; érythroblastes 5 % · leucocytes. Poikilocytose. Pas d'anisocytose. Réticulocytes 3 %.

Résistance globulaire : hémolyse initiale 38, hémolyse totale 24 ; résistance fortement augmentée.

Cholémie : Van den Bergh direct négatif, indirect positif. Urines, bilirubine et sels négatifs. Urobilinurie.

Radiographie du crâne : sur le cliché de profil on remarque un épaissement très important du frontal ; les pariétaux et l'occipital sont normaux. En outre, à la partie supérieure du frontal, en avant du bregma, sur 4 cm. on voit une périostose externe à contours flous striés de fines hachures perpendiculaires à la table externe donnant typiquement l'image dite « en poils de brosse ».

Traitement : restriction du lait, légumes, fruits, jus de viande. Protoxalate de fer 0 gr. 20. Injections d'hépatrol.

Pendant les premiers jours, l'asthénie, l'anémie, la fièvre qui atteint 39°4, confèrent à l'affection un réel cachet de gravité et une transfusion de 80 cm³ de sang, le 8 août, améliore sérieusement la situation et fait disparaître la fièvre. Formol-leuco-gélification négative.

1. A noter que, avant son entrée dans le Service, l'enfant absorbait des extraits hépatiques depuis plusieurs mois.

Le 8 août, une constatation insolite fut faite. Dans la fosse iliaque droite et l'hypogastre, on perçut deux masses profondes du volume d'une grosse noix, très dures, mobiles, non douloureuses, à propos desquelles trois hypothèses furent soulevées : masses stercorales, tumeur intestinale, masses ganglionnaires.

Des examens radiologiques, par ingestion de bouillie opaque, n'apportèrent pas de conclusions importantes sur le siège et la nature des masses perçues, mais démontrèrent l'existence d'une stase cæcale et surtout d'une stase iléale dépassant vingt-quatre heures.

L'attention étant attirée sur les garde-robes, on remarqua que l'enfant éliminait péniblement des selles grises très fétides, de consistance variable, souvent franchement liquides, mais ne contenant pas de sang.

Il semble que la baryte absorbée pour l'examen radiologique ait transformé cette constipation avec fausse diarrhée, en une gêne de plus en plus grande du transit intestinal, puis en obstruction intestinale véritable, avec gros météorisme, douleurs, vomissements, arrêt complet des matières et des gaz. Sur des radiographies de l'abdomen on voit une très forte dilatation des anses et très nettement deux niveaux liquides horizontaux.

L'enfant est en occlusion intestinale véritable le 18 août, le toucher rectal fit découvrir un énorme fécalome du volume des deux poings, qui remplissait tout le petit bassin.

L'extraction par les voies naturelles sous-anesthésie à l'éther, puis un traitement très surveillé de prostigmine, d'huiles de ricin et de paraffine, de mucilages permirent de rétablir un fonctionnement régulier de l'intestin.

Dès que cet obstacle fut levé, l'état général, les forces,

l'appétit, l'anémie elle-même, se réparèrent rapidement, en même temps que les dimensions de la rate régressaient dans des proportions inespérées.

19 août : Hémoglobine, 45 % ; hématies 2.460.000.

9 septembre : Hémoglobine : 80 % ; hématies 4.720.000.

10 octobre : Hémoglobine 80 % ; hématies 5.740.000.

6 janvier : Hémoglobine 75 % ; hématies 4.760.000 ; leucocytes 7.000 ; polynucléaires neutrophiles, 30 % ; éosinophiles 2 % ; grands mononucléaires 5 ; moyens 31 ; lymphocytes 29 ; formes de transition, 3.

A cette date l'état général est très satisfaisant, l'enfant est gai, a de l'appétit, consomme le régime normal sans trouble digestif et sans constipation. La rate déborde les fausses côles de 4 cm. Poids : 13 kg. 600.

Cette observation appelle des commentaires. Ceux-ci figurent dans la communication telle qu'elle est parue dans le journal *Le Nourrisson*. Nous allons les reprendre. En premier lieu, il faut noter que l'anémie de cet enfant échappait à toute étiquette précise. Elle ne pouvait être considérée comme une anémie alimentaire simple puisque l'enfant, depuis plus d'un an, était soumis à un régime alimentaire varié et puisqu'il présentait une splénomégalie notable. Elle ne pouvait non plus rentrer dans le cadre des anémies hémolytiques puisque la plupart des tests d'hémolyse faisaient défaut. C'était, cependant, la première idée qui s'imposait en remarquant l'association à l'anémie hypersplénomégaly de troubles dysmorphiques craniens. Aucun élément infectieux ni parasitaire, aucun stigmate de syphilis n'étaient retrouvés,

qui pouvaient être un facteur causal. Un point particulier était à retenir, c'était l'obstruction intestinale liée à un fécalome dont l'extirpation eut une action notable sur l'anémie et l'état d'hypotrophie. La stase intestinale et les désordres infectieux qu'elle entraînait devaient certainement jouer un rôle dans l'étiologie du syndrome, encore qu'il ne faille pas méconnaître la part qui pouvait revenir à la condition de prématuré et à l'alimentation insuffisante d'un enfant anorexique. Ce petit malade, la radiographie est très nette à ce sujet, présentait un crâne volumineux avec bosses frontales saillantes et images en « poils de brosse » au niveau du frontal. Il était permis de voir là un témoin de la suractivité de la moelle osseuse. Il est donc intéressant de retrouver une déformation de ce type dans une anémie qui est différente de celles que nous avons décrites jusqu'ici, qui n'est pas en particulier hémolytique, anémie splénique de l'enfance à caractère mal défini, tout en faisant des réserves sur l'évolution et le pronostic ultérieur.

*
* *

L'observation qui fait suite pose le diagnostic de telles déformations avec les lésions osseuses de l'héredo-syphilis.

Observation VII

L'enfant V..., Serge, âgé de 17 mois, est amené le 16 décembre 1937, à la Crèche de l'Hôpital Trousseau. Il a été pris la veille de fièvre et vomissements.

Ses antécédents sont les suivants : né à 7 mois. Poids de naissance 1.500 gr. Nourri au lait ordinaire puis aux bouillies. N'a pas reçu de B. C. G. C'est le premier enfant.

Les parents se disent bien portants. Ils ne présentent aucune déformation osseuse. La mère a fait une fausse couche. Elle a été traitée pour syphilis sur la constatation, il y a deux ans, d'un Wassermann positif. Le traitement semble avoir été assez important, il a été notamment poursuivi pendant toute la grossesse (injections intramusculaires et intra-veineuses). Depuis deux ans, à deux reprises le Wassermann a été négatif. Le père n'a jamais suivi de traitement et n'a même pas été examiné à ce point de vue.

A l'examen, l'enfant est remarquable par sa pâleur, pâleur cireuse des téguments, décoloration des muqueuses. D'autre part, il présente des déformations craniennes manifestes. Le front est élevé et proéminent. L'os frontal fait saillie sur les deux pariétaux et il existe deux dépressions symétriques correspondant aux régions pariétales. D'une manière générale le crâne est volumineux. Les fontanelles sont fermées. Par ailleurs, le reste du squelette est peu déformé : petit chapelet costal, petits bourrelets épiphysaires.

La radiographie du crâne donne les résultats suivants : épaissement osseux nettement visible sur le cliché de profil, localisé au frontal. La zone épaissie est dense, assez homogène. Les radiographies des os des membres ne montrent pas d'images anormales.

La rate n'est pas augmentée, le pôle inférieur en est difficilement perçu à la palpation. Le foie est de dimensions normales. Il n'y a pas d'adénopathies. Le cœur est rapide, l'examen des poumons, l'examen du système nerveux,

l'examen des oreilles sont négatifs. La température est à 38°5. Poids 7.300.

Numération globulaire :

Globules rouges.....	3.410.000
Globules blancs.....	12.400
Hémoglobine.....	60 %

Formule blanche :

Poly neutro.....	44
Poly baso.....	2
Grands monos.....	9
Moyens monos.....	27
Lymphos.....	24
Monocytes.....	4

En ce qui concerne les hématies on note :

Anisocytes, poikilocytes, polychromatophilie et la présence de 2 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Hématies réticulées 12 %.

Résistance globulaire : débute à 4,4, complète à 2,4.

En outre, urobilinurie, cuti-réaction négative, Bordet-Wassermann négatif.

Au total, syndrome anémique avec déformations osseuses sans grosse rate, ni adénopathies. La ponction sternale est tentée mais sans succès. L'enfant est mis au traitement par le fer, l'extrait hépatique. La température se maintient quelques jours entre 38° et 39° puis elle atteint 40° en même temps que se manifestent une otite et une bronchopneumonie qui entraînent la mort.

L'autopsie ne peut être pratiquée.

Cet enfant de 17 mois présentait une anémie et une déformation osseuse sous la forme en l'occurrence

d'un épaissement dense, bien limité, localisé à l'os frontal. La notion d'antécédents syphilitiques était certaine et devait entrer en ligne de compte dans l'étiologie de cette difformité, en dépit de certains faits discordants tels l'absence de splénomégalie, la réponse négative de la réaction de Bordet-Wassermann. C'est là un problème diagnostique qui doit toujours se poser en présence de la coexistence d'anémie et de déformation crânienne. L'hérédosyphilis peut être responsable d'anémies, anémie simple ou anémie pseudo-leucémique. Elle peut entraîner des lésions osseuses, d'autant plus caractéristiques d'ailleurs qu'elles sont plus précoces. Ces lésions sont d'ailleurs différentes de celles que nous avons vu appartenir aux anémies hémolytiques.

L'observation qui fait suite comporte une déformation crânienne du type natiforme.

Observation VIII

L'enfant C... Lucienne, âgée de 2 ans 1/2, est amenée à l'Hôpital Trousseau le 7 avril 1937, pour fièvre et troubles digestifs. Il s'agit là d'un épisode infectieux aigu qui cède en quelques jours. Mais ce qui est surtout remarquable dans le cas de cette enfant, c'est qu'elle présente un retard du développement considérable, un état général déplorable, une pâleur impressionnante. A 2 ans 1/2, elle ne pèse que 6 kgr. 650. Son aspect est misérable, elle est de très petite taille (0 m. 75), elle ne marche pas. Le tronc et les membres sont d'une maigreur effrayante, mais

restent relativement bien proportionnés. Il n'y a ni sur les os longs, ni sur le thorax de signes nets de rachitisme. L'aspect du crâne est très particulier. Il existe deux bosses pariétales très développées avec sillon longitudinal médian, réalisant l'aspect du crâne natiforme. La radiographie du crâne montre un épaississement important des os de la voûte, surtout des pariétaux. Cet épaississement semble développé en dehors de la table interne de l'os, aux dépens donc de la diploë. Sur le cliché de face on constate qu'il forme les deux bosses latérales du crâne accessibles au palper. Il croît régulièrement à partir de la ligne médiane, atteint son maximum au sommet de la courbe pariétale, puis décroît et disparaît sur les temporaux. Cet épaississement n'est pas homogène, il est finement ponctué. La radiographie des os longs des os du pied et de la main ne montre rien d'anormal. Pas d'aspect rachitique en particulier.

En dépit de la pâleur très marquée le nombre de globules rouges est peu diminué, l'hémoglobine étant toutefois abaissée, voici la première numération :

Globules rouges.....	4.680.000
Globules blancs.....	17.100
Poly neutro.....	27
Lymphocytes.....	53
Moyens monos.....	10
Grands monos.....	10
Hémoglobine.....	60 %

La rate n'est pas augmentée. Elle ne déborde le rebord costal que de un travers de doigt. L'examen viscéral est négatif. Dans les urines ni albumine, ni sucre. Cuti-réaction négative. Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Le développement psychique est retardé au même titre que le développement physique. L'enfant ne sait pas parler. Elle est véritablement prostrée, immobile, ne réclame jamais réalise même pendant les premiers jours un état catatonique.

Les antécédents sont assez chargés. Naissance à 7 mois et demi. Poids de naissance, 1 kgr. 440. Elevée au sein pendant un mois, puis au lait Dryco. A fait plusieurs séjours dans différentes crèches, justifiés par son hypotrophie et sa pâleur. La réaction de Bordet-Wassermann est négative (faite pour la première fois à l'âge de 3 mois).

Les parents sont en apparence très chétifs. L'intoxication éthylique est certaine. La syphilis n'a pas été formellement prouvée. Néanmoins, la mère a reçu des injections de bismuth pendant la grossesse.

Deux autres grossesses. Une antérieure à notre malade, enfant mort-né. Une postérieure : petite fille assez malingre dont le développement semble assez normal et qui présente une ébauche de dystrophie crânienne à type nati-forme.

Evolution : depuis le mois d'avril 1937, l'état de cette enfant s'est modifié, mais relativement peu. Certes quoique lentement, l'état psychique s'amende de façon notable ; l'enfant devient plus gaie, plus éveillée, commence à s'alimenter seule au bout de deux ou trois mois. Après ce laps de temps, la formule sanguine est devenue normale, quant au nombre de globules rouges et blancs, quant au taux de l'hémoglobine. Mais il est un point sur lequel l'échec thérapeutique est remarquable, c'est le développement, la croissance en poids et en taille. Cette enfant reçoit un régime alimentaire riche et varié. Elle prend par voie buccale des produits vitaminés. Elle est soumise

à des séries de rayons ultra-violets. On lui administre un traitement anti-syphilitique (sulfarsénol, bivatol) d'ailleurs mal toléré. On lui donne des extraits glandulaires (thyroïde, hypophyse). En dépit de toutes ces médications, l'enfant ne pousse pas. Pendant des mois, le poids reste stationnaire entre 7 et 8 kgr., la taille reste sensiblement la même. Au bout de quinze mois, elle a pris à peine 2 kgr., elle est restée très menue. Ce n'est qu'à 3 ans 1/2 qu'elle commence à marcher. A 4 ans, elle parle très mal, de façon indistincte.

Au total, il convient donc d'insister dans ce cas sur le retard de la croissance et du développement. La morphologie de cette enfant est assez harmonieuse, mais tout à fait hors de proportion avec l'âge. La seule dystrophie consiste dans la déformation natiforme du crâne. L'état psychique est également inférieur à l'âge. Aucun symptôme précis de dysfonctionnement glandulaire n'a jamais pu être mis en évidence.

Cette enfant était remarquable par son état d'hypotrophie et la déformation crânienne du type natiforme. Si cliniquement elle était pâle, au point de vue hématologique l'anémie était légère, un peu hypochrome, du type des anémies alimentaires. Plusieurs problèmes étiologiques devaient être soulevés.

La syphilis héréditaire était là aussi à envisager. La preuve certaine n'en peut être apportée tant chez l'enfant que chez les parents et le traitement resta totalement inefficace.

La question du rachitisme se posait également. Le crâne natiforme peut appartenir au rachitisme, mais

il était difficile d'admettre ici ce diagnostic en l'absence d'autres stigmates de rachitisme sur les os longs, sur le thorax. Cependant on peut se demander s'il n'y a pas de relation directe entre la déformation natiforme du crâne et l'anémie. La chose est reconnue par Gyorgy à propos des anémies alimentaires. Il donne en exemple en particulier, certains cas d'anémie du lait de chèvre.

Ces faits nous ont paru intéressants à évoquer à propos de notre petite malade. Ils avaient guidé la thérapeutique. Mais la pâleur, la dystrophie crânienne n'étaient que partie au milieu d'un syndrome d'étiologie complexe dont l'hypotrophie et le retard du développement étaient les faits dominants.

Conclusions.

1° Les déformations osseuses des anémies s'observent essentiellement dans les anémies érythroblastiques.

2° Dans le groupe des anémies hémolytiques, c'est au cours des anémies érythroblastiques qu'elles sont les plus fréquentes et les plus importantes. Elles font souvent défaut dans l'ictère hémolytique congénital.

3° En ce qui concerne leur pathogénie, il semble légitime de les considérer comme étant le plus souvent acquises, en rapport direct avec l'hyperactivité de la moelle. Nous rappelons cependant que notre expérimentation a été négative, mais nous avons fait à son sujet les réserves nécessaires.

Néanmoins une place à part doit être faite à la dystrophie du « crâne en tour » qui semble bien se comporter dans un certain nombre de cas comme une malformation constitutionnelle.

4° Ces déformations sont d'un type particulier qui permet de les individualiser, de les distinguer de celles qu'on peut rencontrer dans diverses affections telles les carences ou l'hérédosyphilis.

5^o Elles ne sont probablement pas le fait exclusif des trois types d'anémies où elles ont surtout été décrites. Elles méritent d'être recherchées avec soin dans toutes les anémies de l'enfance. Une discussion diagnostique et pathogénique spéciale peut être engagée à propos des rapports des dystrophies osseuses, du rachitisme, de l'anémie alimentaire.

Vu : le Président de la thèse,
LOEPER.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACUNA, MAMERTO. — Altérations radiologiques du squelette dans l'ictère congénital. *Soc. Med. Hôp.*, Paris, 53-1528, déc. 1937.
- Résultats éloignés de la splénectomie dans l'anémie hérytroblastique de Cooley. *Soc. de Pédiatrie*, 16 nov. 1937.
- AMBERG (Samuel). — Hémolytic Jaundice. *Am. J. dis. of child.*, 45, avril 1933, 906.
- ARCE (Manuel et Francisco). — L'image de Roentgen dans l'anémie érythroblastique. *Soc. Fr. d'Electro-th. et de rad.*, mai 1936, p. 245.
- ARONDEL A., BUREAU R., DRANNET. — Anémie splénique chez un nourrisson de 15 mois ; splénectomie. *Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris, 1937, p. 333.
- BAMATTER (Fr.). — Recherches anatomocliniques sur l'ictère hémolytique constitutionnel familial : contribution à l'étude des formations myéloïdes prévertébrales. *Le sang*, t. 6, n° 1, 1932.
- BATY (J. M.), BLACKFAN (K. D.) and DIAMOND. — Blood studies in infants and children ; erythroblastic anemia ; clinical and pathologic studies. *Am. j. dis. of child.*, 1932, 43, 667. Correction p. 1221.
- BERTOYE (Paul). — Rapport sur les états de précarence. *VII^e Congrès des Pédi. de Langue Fr.* Strasbourg, 1931.
- BINET (Yves). — Altérations osseuses et maladies sanguines dans l'enfance. *Thèse de Lyon*, 1936-1937.

- BLONDEL (CHIGIN). — Anémie infantile type Cooley. *Thèse Lyon*, 1936-1937.
- BOHN (André). — Contribution à l'étude de l'anémie des jeunes enfants rachitiques. *Thèse Paris*, 1929.
- BORZELL (F. F.). — Erythroblastic anemia (Cooley's syndrome). *Am. J. Roentgen and Rad.*, 1933, 30, 657.
- BRADFORD (W. L.) and WHIPPLE (G. H.). — Pigmentary disturbances in cases of mediteranean anemia. Soc. for Pediatric Research. *Am. J. dis. of child.*, 46, déc. 1933, 1457.
- BRANNAN (D.). — Extramedullary hematopoïesis in anemias. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1927, 104.
- BREHIER (G.). — Des splénomégalias familiales. *Thèse Paris*, 1935.
- CAFFEY (John). — The skeletal changes in the chronic hemolytic anemias (erythroblastic anemia, sickle cell anemia and chronic hemolytic icterus). *The american J. of Roentgen and Rad.*, 37 mars 1937, p. 293.
- CAMINOPETROS (J.). — L'anémie érythroblastique des peuples de la Méditerranée orientale. *Soc. Fr. d'Hématologie*, 5 mai 1938.
- Anémie érythroblastique chez les peuples de la Méditerranée orientale, étude nosologique. *Annales de Med.*, 43, 1^{er} janv. 1938 ; 43, 2 fév. 1938.
- Aspect radiologique des lésions osseuses dans l'anémie érythroblastique de l'enfance. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, nov. 1937, p. 1442.
- CASAU BON (A.) y KREUTZER (R.). — Consideracionès sobré ni caso de anemia eritroblastica tipo Cooley. *Prensa medica argentina*, n° 27, sept. 1936, p. 2131.
- CASTAGNANI (G.). — La sindrome radiografica dell anemia Mediterranea o erutroblastica di tipo Cooley. *Bol. del. Soc. Italiana di Ped.*, t. 12, 1934 (Cité par Mme Blondel-Chingin).
- CATHALA (J.), DUCAS (P.) et ABAZA. — Anémie splénique hém-

lytique et dystrophie crânienne, syndrome de Gansslen. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, p. 1655.

CATHALA (J.) et Mlle MOREL (P.). — Anémie grave hypersplénomégaly et dystrophie crânienne. Guérison après extraction d'un fécalome rectal. *Le Nourrisson*, mai 1938, p. 147.

CATHALA (J.). — Note sur la signification nosologique des érythroblastoses à type familial du nouveau-né. *Rev. Fr. de Ped.*, t. 12, n° 5, 1936.

— Rachitisme in *Encyclopédie médico-chirurgicale*.

CHENEY (W.), FITCH and CHENEY GARNETT. — Chronic hereditary hemolytic jaundice with report of 8 cases and notes on measurement of the size of erythrocytes. *Am. J. Med. Sc.*, 187, feb. 1934.

CHEVALLIER (André). — Contribution à l'étude radiographique du scorbut du nourrisson. *Thèse Paris*, 1935.

CHEVALLIER (P.), FOUBERT et STEWART (W.). — Modifications des os chez une malade atteinte d'anémie hypochrome achylique avec syndrome neuro-anémique. *Le Sang*, 1934, p. 1008.

CHEVALLIER (P.), COLLIN (Mme), GORCE (Jean) ELY (Mme Z.). — Deux cas de chlorose érythroblastique de la première enfance. *Le Sang*, n° 1, 1935, p. 102.

CHOREMIS (K.), SPILIOPULOS (G.). — Ueber die aetiologie und therapie der Cooleyschen anamie. *Jahrb. für Kind.*, mars 1937.

COMBY (J.). — Thalassanémie ou anémie méditerranéenne. *Arch. de Méd. des Enfants*, 1934, p. 732.

— La maladie hémolytique chez les enfants. *Arch. de Méd. des Enfants*, juin 1938, p. 374.

— Acrocéphalie. *Arch. de Méd. des Enfants*, 1918, p. 482.

— Acrocéphalo-syndactylie. *Arch. de Méd. des Enfants*, 19, 35, 1916.

COOLEY (T. B.) and LEE (P.). — A sery of cases of anemia with

- splénomégaly and peculiar Bones changes. *Tr. Am. Pediatr. Soc.*, 37, 29, 1925.
- Erythroblastic anemia. *Am. J. dis. of child.*, 1932, 43, 705.
- COOLEY (T. B.), WITWER and LEE. — Anemia in children with splénomégaly and peculiar changes in the bones. *Am. J. dis. of child.*, 34, 347, sept. 1927.
- COOLEY (T. B.). — Von jaksch's anemia. *Am. J. dis. of child.*, 33, 786, may 1927.
- Likeness and contrasts in the hemolytic anemias of children. *Am. J. dis. of child.*, 36, 1257, déc. 1928.
- CRAWFORD (R.) and WILLIAMSON (R.). — Erythroblastic anemia of childhood. *Am. J. dis. of child.*, 46, 1933, 565.
- CROUZON (O.). — Dysostose cranio-facial héréditaire. *Arch. de Med. des Enfants*, 1915, p. 529.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.), SEE (G.) et SCHRAMECK (Mme). — La maladie hémolytique familiale, étude de 25 cas personnels. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, mai 1936, p. 797.
- La maladie hémolytique. *Annales de Méd.*, oct. 1936, p. 251.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.), MOSER (M.), SEE (G.), KAPLAN (S.). — Maladie hémolytique chez 2 jumeaux avec déformations linguales et cranio-faciales. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, déc. 1937, p. 1465.
- ELIZALDE (de F.) y BÉRANGER (R. P.). — Alteraciones radiológicas del esqueleto en las anemias infantiles con esplenomegalia (anemia eritroblastica de Cooley *Prensa medica argentina*, fév. 1936, p. 557.
- FANCONI (G.). — Die primären anämien und erythroblastosen im Kindesalter. *Monatschr. für Kinder*, 68, 1937, p. 129.
- FEINGOLD (B. F.), CASE (J. T.). — Röntgenologic skull changes in anemia (erythroblastic) of childhood. *Am. J. of Röntgen and Rad.*, fév. 1933.
- FLAX (A.), WALDSTEIN (M.). — Contribution à l'étude des érythro-

- blastoses concernant 1 cas d'érythroblastose familiale. *Arch. de Méd. des Enfants*, 41, 6 juin 1938.
- FRIEDMAN (L. J.). — Osseous changes in hémolytic ictérus. *Am. J. Roentgen and Rad.*, 20, 440, 1928.
- FRIES (J. H.), DUHAN (E.), SHAIR (H. M.). — Erythroblastic anemia. *J. Pédiat.*, 2, 487. April 1933.
- GANSSLEN (M.). — Ueber hamolytischen iktérus. *Deutsch. Arch. F. Klin. méd.*, 140, 210, sept. 1922.
- Der hamolytische ikterus und die hamolytische Konstitution. *Klinische Wochenscr.*, 1927, p. 929.
- GANSSLEN (M.), ZIPPERLEN, UND SCHUZ. — Die hamolytische Konstitution. *Deutsch. arch. Klin. Méd.*, 146-1925, p. 1.
- GERNSHEIN. — Ziegenmilchanamie. *Schweizerischen méd. Wochen.*, 1937, p. 341.
- GREIG (D. M.). — Oxycephaly. *Edim. M. J.*, 1926, p. 189, p. 280, p. 357.
- GRENET (H.). — L'ictère hémolytique. *Conférences cliniques de Méd. infantile*, 5^e série, Vigot, Paris, 1938.
- Sur la dysostose cranio-faciale et sur quelques anomalies craniennes. *Conférences cliniques de Méd. infantile*, 5^e série, Vigot, Paris.
- GUNTHER (H.). — Der turmschadel als Konstitutionanomalie und als klinisches symptom. *Ergben. d. inn. Méd. u. kinder*, 1931, 40, 135.
- GYORGY. — Alimentare anamie. Avitaminosen und verwandte krankheitszustande, p. 486. In *Enzyklopaedie der klinischen medixin*.
- HANSEN (K.) und KLEIN (E.). — Ueber symptomatologie und vererbung der hamolytischen iktérus (kugelzellenanemie). *Deutsch. arch. f. Klin. Medizin.*, 1934, p. 567.
- HITZROT (J. M.). — Unclassified type of splenomegaly, in children. *Ann. Surgery*, 88, 361, sept. 1928.
- HUGH (J.). — Nutritional anemia, its prevention and treatment

- Philadelphia. Ped. Soc. *Am. J. dis. of child.*, 43, april 1932, p. 1034.
- JORDAN (H. E.). — Extramedullary érythrocytopoïesis in man. *Arch. of pathology*, 8, 1^{er} juil., 1934.
- KOCH and SHAPIRO. — Erythroblastic anemia. *Am. J. dis. of child.*, 1932, p. 318.
- KLEINSCHMIDT. — Ueber alimentare anämie und ihre stellung unter den anämien der kindesalters. *Jahrb. für Kinderheil.*, 1916, 83.
- LEHNDORFF (H.). — Les maladies érythroblastiques. *Soc. Fr. d'Hématologie*, 11 déc. 1934.
- LEHNDORFF (H.). — Anämien bei neugeborenen. *Arch. für kind.*, 11 février 1938.
- Die erythroblastanämie. *Erge der Inn. Med. und Kind.*, 50, 1936, p. 569.
- LELONG (L.). — Les hémopathies congénitales avec érythroblastose. *Paris Medical*, 1937, juillet, p. 59.
- LERICHE et POLICARD. — Les problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os. Paris, Masson, 1926.
- LESNÉ et DREYFUS SÉE (G.). — Le rachitisme. Dans *Traité de Pédiatrie* (Nobécourt-Babonneix).
- LESNÉ et LANGLE. — Les anémies du nourrisson. *Le Nourrisson*, 1927, p. 65.
- LESNÉ, LAUNAY et HUREZ. — Maladie hémolytique familiale. *Bull. de la Soc. de Péd.*, 1935, p. 445.
- MANDEVILLE (F. B.). — Roentgen ray findings in erythroblastic anemia. *Radiology*, 1930, p. 72 analysé dans *Am. J. of dis. of child.*, 1933, p. 1127.
- MARFAN (A. B.). — L'anémie des rachitiques. *Le Nourrisson*, 1931, p. 209.
- MIKULOWSKI. — Oxycéphalie dans l'ictère hémolytique. *Arch. de méd. des Enfants*, 1928, 31.
- MORAWITZ (P.). — Die hamolytische Konstitutionnelle anämie

(Chronischer hamolytischer) ikterus. *Munchen Med. Wch.*, 69, 787, 1922.

MOURIQUAND. — Scorbut. *Encyclopédie Med. Chir.* Maladies de la nutrition.

NOBÉCOURT (P.). — Affections des organes hémolymphopoiétiques et du sang. Paris, Masson, 1931.

NÖGELI (O.). — Allgemeine Konstitutionslehre, 1934.

— Blutkran kgeiten als Konstitutions und erbkrankheiten. *Med. Welt.*, 1934, n° 14.

PARMELÉE (A. H.). — Anemia with peculiar bones changes in the skull Tr. Chicago Ped. Soc. *Am. J. dis. of child.*, 1930, p. 1364.

PEHU (M.), NOVÉ-JOSSERAND (L.), NOËL (R.). — Anémie type Cooley observée à Lyon chez deux sœurs nées de parents sardes. *Rev. Fr. de Péd.*, 1935, p. 390. Même publication dans *Bull. Ac. de Méd.*, 9 avril 1935.

PEHU (M.). — Altérations osseuses et maladies sanguines dans l'enfance. *Schweiz. Mediz. Wochen.*, 1936, n° 42 (en langue française).

PEHU (M.) et POLICARD (A.). — Considérations hystophysiologiques sur les rapports entre maladies osseuses et maladies sanguines. *Schweiz. Mediz. Wochen.*, 1936, n° 42 (en langue française).

— Images radiologiques des ostéopathies syphilitiques de la première enfance. *Revue Fr. de Péd.*, t. 8, I, 1932.

PEHU (M.) et NOËL (R.). — Sur les splénomégalias chroniques de l'enfance. *Journal de Méd. de Lyon*, 20 févr. 1938.

— Quelques remarques sur l'anémie érythroblastique type Cooley. *Monatschr. für Kinder*, 68, 1937, p. 203.

— Les érythroblastoses infantiles à type familial ou racial. *Le Nourrisson*, 1935, p. 163.

— Sur les érythroblastoses de l'enfance. *Arch. de Méd. des Enfants*, 41, n° 6, juin 1938.

- PENBERTHY (G. C.) et COOLEY (T. B.). — Results of splenectomy in childhood. *Annals of surgery*, 1935, oct. p. 645.
- POINOT (A.). — L'anémie scorbutique de la première enfance. *Thèse Paris*, 1927.
- POYNTON (F. J.), LIGHTWOOD (R. C.) and ELLIS (R. W. B.). — Hépathosplenomegaly with mental deficiency and bone changes. *Proc. of the R. Soc. of medicine*, juin 1934, p. 1025 (Cité par M. Comby dans *Arch. de Méd. des enfants*, n° 6, juin 1938).
- RAMADIER (F.). — Splénomégalie hémolytique familiale. *Thèse Paris*, 1934.
- RAVENNA (F.) e CANNELA (C.). — Una forma nuova di grave anemia infantile associata ad osteoporosi diffusa (sindrome di Cooley). *Il policlinico*, 1934, n° 21.
- ROHMER et KLEIN (F.). — Sur l'anémie des enfants rachitiques. *IV^e Congrès des Péd. de langue fr. Paris*, sept.-oct. 1924.
- ROLLAG, KARSHNER (M. D.). — Roentgen studies of the bones in certain diseases of the blood and hematopoietic system. *Am. J. of Roentgen and Rad.*, 1928, 20, p. 433.
- ROMINGER (E.). — Die sekundären anamien in kindesalter. *Monatschr. f. Kinder*, 68, 1937, p. 156.
- SANTILLANA (A.). — Contribution à l'étude de l'anémie de Von Jaksch-Luzet à forme familiale du type Cooley. *Arch. de Méd. des Enfants*, 41, 6 juin 1938.
- SENDRAIL (M.), LION (A.), LASSERRE (J.). — Infantilisme splénique du type Cooley. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936 p. 902.
- SNELLING (C. E.) and BROWN (A.). — A case of hemolytic jaundice with bone changes. *The J. of Ped.*, mars 1936, p. 330.
- SPILIPOULOS (G.). — Welcher natur sind die bei der Cooleyschen anämie auftretenden knochenveränderungen. *Jahrb. f.*

- Kind.*, mars 1937 (Analyse in *Arc. de méd. des enfants*, juin 1938).
- STILLMANN (R. G.). — A study of von Jaksch's anemia. *Am. J. Med. Sc.*, 153-218, feb. 1917.
- TIXIER (L.). — Anémies scorbutiques (anémies par avitaminose C.). Dans *Traité de Méd. des enfants* (Nobécourt, Babonneix).
- VOGT (E. C.) and DIAMOND (L. K.). — *Am. J. of Roentgen and Rad.*, 23, 625, 1930. Congenital anemias, roentgenologically considered.
- VON JAKSCH (R.). — Ueber leukämie und leukocytose in kindersalter *Wien. Klin. wchnschr.*, 2, 435, May 1889.
- WEILL (Louise). — Les anémies graves de la première enfance. *Rapport X^e Congrès des Péd. de langue fr.*, Paris, 1938.
- WEILL (P. E.), LAMY (M.). — Les anémies hémolytiques constitutionnelles. *Monde médical*, mars 1938, p. 417.
- WHIPPLE (A. O.), REEVES (R. J.) and COBB. — Atypical hemolytic anemia with splenomegaly in children. *Ann. Surgery*, 88-380, sept. 1928.
- WHIPPLE (G. H.) and BRADFORD (W. L.). — Racial or familial anemia of children. *Am. J. dis of child.*, 1932, 44. p. 336.
- WILLIAMS (H. U.). — Human paleopathology with some original observations on symetrical osteoporosis of the skull. *Arch. Path.*, 1929, 7, 839 (cité par Vogt and Diamond).
- WIELAND (E.). — Aus der bestrahlungstherapie der rachitis. *Monatsch. für kinder*, 1926, déc., p. 237.
- WOLLSTEIN (M.) and KREIDEL (K. V.). — Familial hemolytic anemia of childhood. *Am. J. dis of child.*, 39-415, janvier 1930.

ANÉMIE A CELLULES FALCIFORMES

- ANDERSON and WARE. — Sickle Celle anemia. *Am. J. of dis of child.*, 1932, p. 4055.

- ARCHIBALD. — A case of sickle cell anemia in the Sudan. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 19, 389, 1926 (cité par Anderson et Ware).
- BELL (A.-J.), KOTTE (R. H.) and GRAEME (Mitchell). — Report of tow case in young children in which splenectomy was performed. *Am. J. of dis of child.*, déc. 1937.
- CABRERA CALDERAN (J. G.), LABOURDETTE (Schull J. M.), PRADO-VARGAS (G.). — Dos casos de anemia a hematies falciformes. *Bol. de la Soc. Cubana de Pediatría* mai 1937 (Analysé dans *Arch. de Méd. des enfants*, juin 1938).
- COMBY (J.). — Anémie à cellules falciformes. *Arch. de Méd. des enfants*, 31, 489, août 1928.
- COOKE and KELLER (Mack J.). — Sickle cell anemia in white american family. *J. Pédiat.*, 5, 601, novembre 1934.
- COOLEY (T. B.) and LEE. — Sickle cell anemia in a Greek family *Am. J. dis of child*, 38-103 juil. 1929.
- The sickle phenomenon, *Am. J. dis of child*, 32-334, sept. 1926.
- DIGGS (L. W.) and CHING (R. E.). — Pathology of sickle cell anemia *am South Med. J.*, oct. 1934 (Analysé in *Am. J. dis of child.*, mars 1936).
- GRAHAM, SELLERS (George). — Case of sickle anemia whith necropsy. *Arch. int. med.*, 1924, 34.778.
- GRINNAN (G. A.). — Roentgenologic bone changes in sickle cell and erythroblastic anemia : report of 9 cases. *The Amer. J. of Roent. and Radiumth*, 34, p. 297, 1935.
- HAHN and GILLESPIE. — Sickle cell anemia *Arch. int. med.*, 39.233 feb. 1927.
- HARDEN (A. S.). — Sickle cell anemia *Am. J. dis of child.*, nov. 1937 (Analysé in *Arch. de méd. des enfants*, juin 1938).
- HERRICK (J. B.). — Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia *Arch. int. med.*, 1910, 6, 517.

- HUCK. — Sickle cell anemia. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 34, 335, oct. 1923.
- LANDON (J. F.). — Late Results of spenectomy in skle cell anemia *N. Y. academy of med. Am. J. dis of child*, 46, déc. 1933, 1465.
- LEITCH (C. G.). — Sickle cell anemia in child hood Central States Pediatric Soc. *Am. J. dis of child*, 45, Feb. 1933, 439.
- MARIE (P. L.). — L'anémie à hématies falciformes. *Presse médicale*, 1925, 23 mai, p. 678.
- RICK. — The splenic lesion in sickle cell anemia. *Bull. John Hopkins hosp.* 34-390 nov. 1923 (Cité par Anderson Ware).
- ROSENFELD and PINCUS (J. B.). — Occurence of sicklemlia in whit race. *Am. J. Med. Sc.*, 1932, 184-674.
- STEWART (W. B.). — Sickle cell anemia a report of case with splenectomy. *Am. J. of dis child*, 34-72, July 1927.
- SYDENSTRICKER. — Sickle cell anemia. Report of two cases in children with necropsy in one case. *Am. J. dis of child*, 26, 132, Aug. 1923.
- Further observation on sickle cell anemia. *J. A. Med. Ass.*, 82, 12 July 1924.
- WALLACE (S. A.) and KILLINGSWORTH (M. D.). — Sicklemia in Mexican race. *Am. J. dis of child*, 50 nov. 1935.
- WOLLSTEIN (M.) and KREIDEL (K. V.). — Sickle cell anemia. *Am. J. dis of child*, 36, 998, 1928.

ANÉMIE EXPÉRIMENTALE

- ARTHUS (A.), LOUREAU, de SACY (G. S.). — Technique pour la préparation d'animaux destinés à l'étude des produits hématopoiétiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 67, p. 861.
- BENSLEY (B. A.). — Pratical anatomy of the rabbit. P. Blakiston's and Co, Philadelphie.

BRISAUD et BAUER. — Recherches sur la résistance des globules rouges chez les lapins. *C. R. Soc. Biol.*, 1907.

BROUWER (F.). — Quelques notes concernant l'anémie, l'urobilinurie et les hémorragies intestinales chez les lapins alimentés exclusivement au lait de vache ou de chèvre. Association pour l'exploitation d'une ferme d'expérience de laiterie à Hoom. Rap. de 1925 d'après *Le Lait*. Déc. 1927, p. 973.

COPIN. — Anémie expérimentale du lapin. *Thèse Bordeaux*, 1936.

DAMADE. — La moelle osseuse dans l'anémie expérimentale du lapin. *Soc. d'anat. clin. de Bordeaux*, Séance du 16 nov. 1936.

DERVILLIÉ. — Contribution à l'étude des injections I.-V. de citrate de Na dans les anémies. *Thèse Bordeaux*, 1930.

FIESSINGER (N.) et LAUR (M^{me}). — L'anémie expérimentale par la phényl hydrazine chez le lapin. *Le Sang*, 1932, p. 222 et 316.

LANDE (P.), DERVILLIÉ (P.), CHALLIER (A.). — L'intoxication chronique par la phényl hydrazine chez le lapin et le cobaye. *C. R. Soc. Biol.* 1932, p. 172, t. 3.

— L'intoxication aiguë par le phényl hydrazine chez le lapin et le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, p. 963, t. 2.

LANSAC-FATTE (L.). — L'intoxication expérimentale par le chlorhydrate de phényl hydrazine. *Thèse Bordeaux*, 1934.

PEARCE (R. M.), KRUMBHAAR (E. B.), FRAZIER (C. H.). — The Spleen and anemia Experimental and clinical studies. J. B. Lippincott Company, Philadelphia and London, 1918.

SOULA (L. C.). — Rate et croissance. *Journal de physiologie et de pathologie générale*. Vol. 26, n° 4, 1928, p. 609.

VARAY (A.). — Recherches nouvelles sur les anémies expérimentales. *Presse Médicale*, 23 avril 1938, p. 633.

WEIL (Louise). — Contribution à l'étude des anémies d'origine

alimentaire de l'enfant (Etude clinique et expérimentale). *Thèse Lyon*, 1930-1931.

DRAPKIN (D. L.). — Récent progres in experimental anemia. *Philadelphia Pediatric Soc. Am. J. dis. of child*, 13 April 1932, p. 1034.

3181. — Imp. del a Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-1939
